

Aus dem Institut für morphologische und funktionelle
Veterinär-Pathologie der Freien Universität Berlin
– Fachrichtung Pathologie –

und aus der Zentralen Versuchstieranlage
im Bundesgesundheitsamt Berlin
(Leiter: Dir. und Prof. Dr. G. G. Wellmann)

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS AUFTRETEN
PYRONINOPHILER ZELLEN
BEI MIT ROTLAUF-IMPFSTOFFEN
BEHANDELTEN SCHWEINEFETEN
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER LYMPHKNOTEN**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolf-Peter Viertel
Tierarzt aus Chemnitz

Berlin 1973
Journal-Nr. 831

Aus dem Institut für morphologische und funktionelle
Veterinär-Pathologie der Freien Universität Berlin
— Fachrichtung Pathologie —
und aus der Zentralen Versuchstieranlage
im Bundesgesundheitsamt Berlin
(Leiter: Dir. und Prof. Dr. G. G. Wellmann)

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS AUFTRETEN
PYRONINOPHILER ZELLEN
BEI MIT ROTLAUF-IMPFSTOFFEN
BEHANDELTEN SCHWEINEFETEN
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER LYMPHKNOTEN**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolf-Peter Viertel
Tierarzt aus Chemnitz

Berlin 1973
Journal-Nr. 831

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

Vorsitzender: Prof. Dr. H.-J. Sinell
Referent : Prof. Dr. H. Loppnow
Korreferent : Prof. Dr. E. Hellmann

Tag der Promotion: 11. Juli 1973



INHALTSVERZEICHNIS

I.	<u>EINLEITUNG</u>	1
II.	<u>SCHRIFTTUM</u>	2
	A. Immunologische Grundlagen	2
	1. Antigen-Antikörper-Reaktion	2
	2. Humorale und zellständige Antikörper	2
	3. Immunglobuline und Antikörper	2
	4. Pino- und Phagozytose	3
	5. Thymusabhängige und thymusunabhängige Lymphozyten	3
	6. Bildung von Antikörpern in Lymphozyten und Keimzentren	4
	7. Bildung von Immunglobulinen in Plasmazellen	6
	8. X-Y-Z-Schema	7
	B. Spezifische Reaktionen ungeborener und neugeborener Organismen	8
	1. Immunologische Toleranz	8
	2. Antikörperbildung bei Feten	11
	3. Thymus	13
	4. Milz	15
	5. Lymphknoten und Peyersche Platten	16
	C. Passive Immunität und "unspezifische" Gammaglobuline	17
	1. Übertragung von Antikörpern über die Plazenta	17
	2. Bildung "unspezifischer" Gammaglobuline	18
	3. Übertragung von Antikörpern mit dem Kolostrum	19

4. Einfluß vorhandener Antikörper auf die Immunantwort	21
D. Antikörperbildung 60 bis 106 Tage alter Schweinefeten gegen Rotlaufadsorbat- Impfstoffe	22
III. <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	23
A. Material und Methode	23
1. Kontrolltiere	24
2. Versuchstiere	24
3. Organentnahme, Fixierung und Einbettung	26
4. Methylgrün-Pyronin-Färbung	27
B. Untersuchungsergebnisse	28
1. Befunde in Lymphknoten und Peyerschen Platten	28
2. Befunde in Thymus und Milz	38
3. Pathologisch-anatomische und histologische Untersuchungen an den anderen Organen	39
IV. <u>BESPRECHUNG</u>	40
V. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	50
VI. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	52
VII. <u>ABBILDUNGEN</u>	

I. EINLEITUNG

Schweinefeten besitzen bereits im letzten Drittel der intrauterinen Entwicklung die Fähigkeit zur Antikörperbildung. Unter physiologischen Bedingungen sind sie zwar bis zur Geburt noch unberührt von solchen Antigenen, die eine spezifische Antikörperbildung auszulösen vermögen; bei geeigneter Methodik ist es jedoch möglich, Schweinefeten intrauterin mit bestimmten Antigenen in Berührung zu bringen und damit eine Immunität zu erzeugen. Da die unverletzte Placenta epithelio-chorialis die diaplazentare Passage von Immunglobulinen der Mutter auf den Feten verhindert, werden Faktoren, die eine Immunglobulinsynthese und Antikörperbildung bzw. ihren Nachweis stören könnten, ausgeschlossen. Damit stellen Schweinefeten besonders geeignete Versuchstiere für das Studium immunologischer Vorgänge dar.

Diese günstigen Voraussetzungen wurden in der Zentralen Versuchstieranlage des Bundesgesundheitsamtes Berlin genutzt, die Fähigkeit der Schweinefeten, Antikörper gegen Rotlauf-Impfstoffe zu bilden, in zahlreichen Versuchen zu prüfen.

Um die dabei ablaufenden Reaktionen auch mit morphologischen Methoden zu kontrollieren, wurde dem Institut für morphologische und funktionelle Veterinärpathologie der Freien Universität Berlin - Fachrichtung Pathologie - die Übernahme dieser morphologischen Untersuchungen angeboten.

Hierdurch erhielt ich die Möglichkeit, die in dieser Arbeit aufgeführten Untersuchungen durchzuführen. Meine Aufgabe war es, das Auftreten der für eine Immunreaktion charakteristischen pyroninophilen Zellen in den entsprechenden Organen, insbesondere in den Lymphknoten, daneben aber auch in den Peyerschen Platten des Darmes, in der Milz und im Thymus nachzuweisen.

Zugleich erhielt Herr H.-J. Kordian die Aufgabe, an demselben Untersuchungsmaterial den Reifungszustand dieser Organe zum Zeitpunkt der Impfung festzustellen und zu prüfen, ob in Abhängigkeit von der Impfung eine beschleunigte Organ- und Gewebsreifung eintritt.

II. SCHRIFTTUM

A. Immunologische Grundlagen

1. Antigen-Antikörper-Reaktion

Die Antigen-Antikörper-Reaktion des tierischen Organismus beginnt mit der Aufnahme eines als "nicht eigen" erkannten Stoffes, des Antigens; sie führt zur Bildung des spezifischen Antikörpers. Der Ablauf einer Antigen-Antikörper-Reaktion endet mit der Zerstörung des Antigens durch den Antikörper.

2. Humorale und zellständige Antikörper

Eine Unterscheidung in humorale und zellständige Antikörper ergibt sich aus der Entstehung unterschiedlicher Allergietypen als Antwort des Organismus auf einen Antigenreiz. Humorale Antikörper bewirken eine sofortige Reaktion (z.B. anaphylaktischer Schock), zellständige Antikörper dagegen eine Spätreaktion (z.B. Allergie vom Tuberkulintypus).

3. Immunglobuline und Antikörper

Aus klinischen Untersuchungen der Agammaglobulinämie (Erstbeschreiber BRUTON, 1952) folgerte STOBBE (1955), daß allein das Gammaglobulin Träger der Antikörper sei. Erkrankungen mit Gammaglobulinmangel bedeuten gleichzeitigen Antikörpermangel des Organismus.

Mit der Einführung der Immunelektrophorese (GRABAR u. WILLIAMS, 1953) als Weiterentwicklung der von TISELIUS 1937 erstmals veröffentlichten Elektrophorese werden Antikörper auch in der Beta-Globulin-Fraktion des Serums gefunden. GIEDION u. SCHEIDEGGER (1957) beschreiben einen Fall kongenitaler Immunparese spezifischer Beta-2-Globuline bei quantitativ normalem Gammaglobulinspiegel im Serum.

Für die beiden Serumfraktionen Gammaglobulin und Teile des Betaglobulins als Träger der Antikörper schlug HITZIG (1957) den bereits 1947 von DOERR geprägten Ausdruck Immunglobuline vor. Als Immunglobuline definiert HEREMANS (1959) die Gamma-, Beta-2-A- und Beta-2-M-Globuline; 1964 empfiehlt die WHO diese Einteilung.

Immunglobuline enthalten die humoralen Antikörper; sie sind heterogene Anteile der Serumproteine. Ihre Einteilung erfolgt in fünf Klassen: IgG, IgA, IgM, IgD und IgE. IgD und IgE wurden durch die Immunelektrophorese entdeckt, ihre Funktion ist noch weitgehend unbekannt. IgA, früher 7-S-Gamma-1-, Gamma-1-A oder Beta-2-M-Globulin genannt, wird in der Mukosazelle gebildet. Genauere Untersuchungen liegen über IgM, frühere Bezeichnung 19-S-Gamma-1-, Gamma-1-A oder Beta-2-A-Globulin, und IgG (Synonyma; Gamma-7-S-, Gamma-, Gamma-2- oder Gamma-SS-Globulin) vor. IgM enthält Frühantikörper, die ca. 7 bis 10 Tage nach einem Antigenreiz auftreten und fast ausschließlich in den nach 4 bis 7 Tagen entstandenen Plasmazellen gebildet werden (FAGRAEUS, 1948 a; EHRICH, 1956; HANNA, 1965; KIM u. Mitarb., 1966 b). Sie werden 2 bis 4 Wochen später durch Spätantikörper der Klasse IgG ersetzt. Diese Spätantikörper werden ausschließlich in Lymphozyten gebildet und besitzen gleiche Spezifität wie die Frühantikörper (KIM u. Mitarb., 1966 b). Spätantikörper sollen zum Teil lebenslang persistieren (HITZIG, 1972).

4. Pino- und Phagozytose

Ein vom tierischen Organismus aufgenommenes Antigen wird zunächst durch Pino- oder Phagozytose, je nach Art des Antigens, in Zellen des RHS wie Histiozyten, Retikulumzellen, Kupfferschen Sternzellen gespeichert (EHRICH, 1955 u. 1962; NOLTENIUS u. Mitarb., 1969 u. 1970; COTTIER u. Mitarb., 1970; UNANUE, 1971). In diesen "Makrophagen" wird das Antigen zu immunologisch aktiven Bruchstücken abgebaut, die dann an immunkompetente Zellen weitergegeben werden. Eine wahrscheinliche weitere Funktion der Makrophagen neben lang dauernder Speicherung und langsamer Abgabe immunogener Stoffe ist die Freisetzung von Faktoren, die die Proliferation der Lymphozyten anregen (NOSSAL, 1965; KIM u. Mitarb., 1967 a; UNANUE u. ASKONAS, 1968; CRUCHAUD u. UNANUE, 1971).

5. Thymusabhängige und thymusunabhängige Lymphozyten

Immunkompetente Zellen werden in zwei Typen unterteilt: T-Zellen und B-Zellen (KATZ u. BENACERRAF, 1972). T-Zellen sind kleine Lymphozyten, die auf bisher noch ungeklärte Weise durch den Einfluß des Thymus wirksam werden.

B-Zellen werden als Vorstufe der Plasmazellen angesehen, sie sind vom Thymus unabhängig. Sie sollen bei Vögeln von der Bursa fabricius bzw. bei Säugetieren von entsprechenden Äquivalenten (z. B. beim Kaninchen vom Caecum) beeinflusst werden.

Auch Säugetiere besitzen also zwei verschiedene - thymusabhängige und thymusunabhängige - Zellsysteme, die sich in immunkompetente Zellen differenzieren können. Die T-Zellen bilden das System der zellständigen, die B-Zellen das System der humoralen Antikörper.

6. Bildung von Antikörpern in Lymphozyten und Keimzentren

EHRICH u. HARRIS (1942) weisen vier Tage nach Antigenapplikation Antikörper in der efferenten Lymphe des regionären Lymphknotens nach. Etwa gleichzeitig erweist sich das lymphoretikuläre Gewebe als hyperplastisch, etwas später treten auch Keimzentren (Synonym: Reaktionszentren) auf. Die Antikörperbildung korreliert dabei mit der Lymphozytenproliferation.

Bei der getrennten Untersuchung der in der abfließenden Lymphe enthaltenen lymphoiden Zellen und des Plasmas weisen HARRIS u. Mitarb. (1945) nach, daß Antikörper hauptsächlich in Zellen enthalten sind. Gleichzeitig berichten DOUGHERTY u. Mitarb. (1944) und WHITE u. DOUGHERTY (1946) über einen höheren Antikörpergehalt in Zellextrakten aus Lymphknoten als im Serum. Die Untersucher schließen aus ihren Ergebnissen, daß die Antikörper in Lymphozyten gebildet werden. Obwohl die stärkste Lymphozytenbildung im fetalen Thymus stattfindet (ANDREASEN u. OTTESEN, 1945), können in Thymuslymphozyten keine Antikörper nachgewiesen werden (BJÖRNEBOE u. Mitarb., 1947; HARRIS u. Mitarb., 1948).

Mit Hilfe der Methylgrün-Pyronin-Färbung kann zwei Tage nach Antigeninjektion in Immunozyten eine gut sichtbare Pyroninophilie als morphologisches Substrat für Antikörperbildung gefunden werden. Es finden sich Übergangszellen und reife Lymphozyten (HARRIS u. HARRIS, 1949) und am 5. bis 6. Tag erscheinen Plasmazellen, außerdem zeigen die ab 4. bis 5. Tag gut ausgebildeten Keimzentren am 9. Tag ihre größte Aktivität im regionären Lymphknoten. Zu diesem Zeitpunkt ist die Spitze der Antikörperbildung jedoch schon überschritten (EHRICH u. Mitarb., 1949). Bei der Untersuchung auf fluoreszierende Antikörper können diese hauptsächlich in Übergangszellen und Plasmazellen gefunden werden,

daneben weisen aber auch Lymphknotenfollikel (Primärknötchen) eine geringe Fluoreszenz auf, so daß Antikörperbildung in Lymphozyten nicht ausgeschlossen werden kann (COONS u. Mitarb., 1953 u. 1955; LEDUC u. Mitarb., 1955). ORTEGA u. MELLORS (1957) finden zwar auch Immunglobuline in Keimzentren, in Lymphozyten dagegen nicht.

Strahlengeschädigte Tiere werden nach der Übertragung von Lymphozyten gesunder Spender in die Lage versetzt, wieder Antikörper zu bilden (ROBERTS u. Mitarb., 1957; DIXON u. Mitarb., 1957). Andere Übertragungsversuche ergeben, daß sich aus den übertragenen Lymphozyten Plasmazellen entwickeln. Die stärkste Antikörperbildung fällt dabei mit dem Zeitpunkt der Metamorphose zusammen (NEIL u. DIXON, 1959). In vitro mit Antigen inkubierte Lymphozyten sind nach HARRIS u. HARRIS (1960), ELVES u. Mitarb. (1963 b) sowie HANNOUN u. BUSSARD (1966) ebenfalls in der Lage, Antikörper zu bilden.

Ein aus der grünen Gartenbohne (*Phaseolus vulgaris*) extrahiertes Phythämagglutinin wirkt in der Kultur auf Lymphozyten. Es entstehen große "blasten"artige Zellen, die sich mitotisch vermehren und Ähnlichkeit mit gewissen Plasmazellvorstufen (Übergangszellen) im lymphatischen Gewebe besitzen (ELVES u. Mitarb., 1963a; COOPER u. RUBIN, 1965). Ähnlich wirken auch bakterielle Antigene auf Lymphozyten, so daß es sich wohl bei der Entstehung der "blasten"-artigen Zellen um eine immunologisch lymphozytenspezifische Reaktion auf ein Antigen handelt (GROPP u. FISCHER, 1964). Da Röntgenstrahlen die gebildeten Blasten in geringem Maße zerstören als Lymphozyten, wird gefolgert, daß es sich - ähnlich wie bei Plasmazellen - um spezialisierte, genetisch stabile Stufen einer Zellgeneration (Zellklon) handelt (ASTALDI u. COSTA, 1965).

Lymphozyten besitzen die Fähigkeit, sich in Immunblasten umzuwandeln, aus denen anschließend sowohl Plasmazellen als auch (immunkompetente) Lymphozyten hervorgehen (GOWANS u. Mitarb., 1962; LENNERT, 1966).

In Keimzentren vermutet PERNIS (1967) auf Grund seiner Untersuchungen einerseits die Bildung und andererseits die Speicherung von Antikörpern. Er induziert die Bildung verschiedener spezifischer Antikörper und weist anschließend mit entsprechenden Fluorochromen in jeweils einem Keimzentrum diese nach.

Ein sicherer Nachweis der Antikörperbildung in Lymphozyten neben Plasmazellen gelingt mit spezifischen Methoden wie Fluoreszenzhistologie (VAZQUEZ, 1961 und PERNIS, 1967), Elektronenmikroskopie (HARRIS u. Mitarb., 1966; BOSMAN u. Mitarb., 1969) oder auch mit einer Peroxidase aus Meerrettich (AVRAMEAS u. LEDUC, 1970; BOSMAN u. FELDMAN, 1970).

7. Bildung von Immunglobulinen in Plasmazellen

Die Hyperglobulinämie des Menschen wird durch Plasmozytome oder akute und chronische Entzündungen mit Plasmazellbildung hervorgerufen (BING, 1940 a u. b). Der Antikörpertiter gegen Diplokokken-Vaccine und Pferdeserum sowie der Globulinspiegel bei immunisierten Kaninchen steigen gleichzeitig mit der Zunahme der Plasmazellen an (BING u. Mitarb., 1945). Unter den Lymphknoten ist vornehmlich der regionäre betroffen (EHRICH u. Mitarb., 1949; BETKE u. Mitarb., 1955), wobei die Plasmazellen hauptsächlich in den Marksträngen liegen (ORTEGA u. MELLORS, 1957; NOSSAL, 1965). In der Milz finden sich Plasmazellen am Rand der weißen Pulpa und in der roten Pulpa (CONGDON u. MAKINODAN, 1961; SCHOENBERG u. Mitarb., 1964).

Milzkulturen von Kaninchen, die vor Splenektomie mit Antigenen behandelt wurden, weisen einen parallelen Verlauf von Antikörperbildung und Plasmozytose auf (FAGRAEUS, 1948 a), wobei die Antikörperbildung in Zellen stattfindet, die zum Zeitpunkt der Antigenbehandlung undifferenziert sind, nicht in solchen, die zu diesem Zeitpunkt reife Plasmazellen oder Lymphozyten sind (FAGRAEUS, 1958). In Zellaufschwemmungen der Milz vorher immunisierter Tiere fällt eine rasche Agglutination des Antigens mit dem Maximum der Agglutinin- und auch Plasmazellbildung zusammen. Die in vitro gefundenen Ergebnisse stimmen zeitlich mit dem Anstieg der Immunkörper in vivo überein (MOESCHLIN u. DEMIRAL, 1952).

Im Thymus entwickeln sich Plasmazellen und auch Antikörper, die dort normalerweise nicht gefunden werden, wenn ein Antigen direkt in das Parenchym injiziert wird, (MARSHALL u. WHITE, 1961; BLAU u. WAKSMAN, 1964; SHERMAN u. Mitarb., 1965). Aus den Untersuchungen ergibt sich indirekt, daß Plasmazellen die Immunglobuline bilden, und EHRICH (1955) nimmt als sicher an, daß die Synthese der Antikörper und verwandter Globuline in den Plasmazellen stattfindet.

Als indirekter Beweis der Antikörpersynthese in Plasmazellen ist ihr Fehlen bei Immunglobulinmangelkrankungen zu bewerten (GOOD, 1955; STOBBE, 1955; GOOD, 1956; GOOD u. ZAK, 1956; GIEDION u. SCHEIDEGGER, 1957; BRIDGES u. Mitarb., 1959).

Direkt lassen sich Antikörper und ihre Bildung in den Plasmazellen durch Immunfluoreszenz (COONS u. Mitarb., 1953 u. 1955; ORTEGA u. MELLORS, 1957; VAZQUEZ, 1961; MELLORS u. KORNGOLD, 1963; BALFOUR u. Mitarb., 1965 u. 1967), radioaktive Markierung (ASKONAS u. WHITE, 1956; BALFOUR u. Mitarb., 1965 u. 1967; NOSSAL u. Mitarb., 1968; BOSMAN u. Mitarb., 1969), Ferritinmarkierung (NOSSAL u. MÄKELÄ, 1962; MÄKELÄ u. NOSSAL, 1962; DE PETRIS u. Mitarb., 1963; WELLENSIEK u. COONS, 1964; HARRIS u. Mitarb., 1966) oder auch Peroxidase aus Meerrettich (LEDUC u. Mitarb., 1968) nachweisen.

8. X-Y-Z-Schema

Ein anschauliches Bild über die Reifung der Immunozyten liefert das X-Y-Z-Schema von SERCARZ u. Mitarb. (DOWDEN u. SERCARZ, 1967; SERCARZ u. BYERS, 1967; BYERS u. SERCARZ, 1968). Danach entspricht die X-Zelle einer undifferenzierten, "jungfräulichen", immunkompetenten Zelle - einem potentiellen Antikörperbildner -, die sich unter Antigeneinfluß wandelt. Die Umwandlung erfolgt in eine IgM-produzierende Y-Zelle oder eine dieser Zellreihe entsprechende "memory cell". Ohne weitere Antigenstoffe ist die Reifung in diesem Stadium beendet, das immunologische Gedächtnis ist vorhanden.

Bei einer erneuten Antigengabe bzw. bei einer primär höheren Dosis, die das "Y-Stadium" überdauert, reift aus den Y-Zellen die endgültige Generation der Z-Zellen heran. So sollen IgM- und IgG-Antikörper gleiche Zellvorstufen haben (ŠTERZL u. NORDIN, 1971). Nach sechs bis acht Zellgenerationen entwickeln sich IgG-Zellen direkt aus IgM-Zellen, wobei ein "switch over", eine Umschaltung, stattfindet. Außerdem sollen "memory cells" auch aus Z-Zellen hervorgehen können. Da in den "memory cells" keine Antikörper gefunden werden, soll es sich um eine gesonderte Zellgeneration handeln (CUNNINGHAM, 1969). Nach NOSSAL u. Mitarb. (1965) besteht der Unterschied zwischen einer Primär- und Sekundärantwort in der Präsenz von "memory cells".

Bei der Übertragung des Antigens auf die immunkompetente Zelle kommt es wahrscheinlich zu einem direkten Zellkontakt mit den Makrophagen, in denen die "Immunogene" gebildet werden (NOSSAL, 1965; COTTIER u. Mitarb., 1970). Anschließend folgt eine Differenzierung und Reifung. Da pro Zelle nur ein spezifischer Antikörper gebildet wird (LEDERBERG, 1959; BOSMA u. WEILER, 1970; ŠTERZL u. NORDIN, 1971), muß eine Differenzierung stattfinden. Die genetische Vielfalt der Antikörper rührt von einer hohen Rate spontaner Mutationen während des Lebens her. Jede Zelle bildet im Anfang kleine Mengen des Antikörpers, der ihrem gegebenen Genotyp entspricht. Die reifen Zellen anschließend sind genetisch stabil und können große Klone bilden, aus denen das spezifische Immunglobulin stammt. Die Klone überdauern das Antigen und können bei neuer Antigengabe schnell aktiviert werden (LEDERBERG, 1959).

B. Spezifische Reaktionen ungeborener und neugeborener Organismen

1. Immunologische Toleranz

BURNET u. FENNER (1949) schließen durch Analogie, daß ein Organismus kein immunologisches Reaktionsvermögen gegen solche Antigene entwickelt, mit denen er in einer frühen Phase seiner Entwicklung in Berührung kam; daß er also nach der Geburt keine Antikörper gegen solche Mikroorganismen entwickelt, mit denen er in utero infiziert war. Die Fähigkeit, zwischen körpereigenem und körperfremdem Antigenmaterial zu unterscheiden, wird erst zu einem bestimmten Zeitpunkt des prä- oder postnatalen Lebens erworben. Antigene, die vor diesem Zeitpunkt mit dem Organismus in Berührung kommen, werden als körpereigen anerkannt und während des ganzen späteren Lebens nicht als Fremdstoffe empfunden. Die Antikörperbildung gegen diese Antigene unterbleibt. OWEN (1945) beschreibt, daß zweieiige Rinderzwillinge mit verschiedenen Blutgruppen auf Grund ihrer Anastomosen zwischen den fetalen Kreisläufen auch Erythrozyten vom anderen Zwillings besitzen. Diese "Blutchimären" bilden keine Hämolysine gegen die fremden Erythrozyten, obwohl diese wie ein Antigen wirken müßten. BILLINGHAM u. Mitarb. (1953, 1955, 1956 u. 1959) erzeugen eine "aktiv erworbene Toleranz" bei Mäusen durch Übertragung fremder homologer

Zellen während der Embryonalzeit. Die so behandelten erwachsenen Tiere tolerieren nicht nur die übertragenen Zellen, sondern auch frische Hauttransplantate der Spendertiere. Sie erkennen das fremde Gewebe als eigenes an, da sie zur Zeit ihrer immunologischen Inkompetenz das "fremde" als "eigenes" Gewebe kennenlernten. Die erworbene Toleranz ist spezifisch, d.h. die so behandelten Tiere nehmen Hauttransplantate anderer Spender nicht an. Die antigenen Eigenschaften des Transplantates werden vom Empfänger nicht verändert, da der Wirt sich das Vermögen bewahrt, das tolerierte Transplantat abzustoßen, wenn spezifische Antikörper durch Übertragung passiv vermittelt werden.

Neonatal mit Rinderserum-Albumin behandelte Kaninchen bilden bei der ersten Impfung und auch später im Erwachsenenalter keine Antikörper. Gegen andere Antigene werden Antikörper gebildet und auch der Gammaglobulinspiegel liegt im Normbereich. Die neonatal erzeugte Toleranz ist spezifisch (HANAN u. OYAMA, 1954). CINADER u. DUBERT (1955) können an neugeborenen Kaninchen eine Toleranz gegen Humanalbumin erzeugen, die so lange - in diesem Fall acht Monate - bestehen bleibt, wie das Antigen im Organismus nachweisbar ist; die Toleranz ist an die Anwesenheit des Antigens gebunden (DIXON u. MAURER, 1955). Die Ursache für die Toleranz liegt aber nicht in einer einfachen Neutralisation der Antikörper durch das Antigen, sondern in einer Art Paralyse der immunkompetenten Zellen.

Andere Autoren stellen die Toleranz in Abhängigkeit zur Menge des Antigens. Mit hohen Dosen Antigen ist es möglich, Toleranz zu erzeugen, mit niedrigen mißlingt dies (KERR u. ROBERTSON, 1954; ŠTERZL u. TRNKA, 1957; SMITH u. BRIDGES, 1958; LINDORFER u. SUBRAMANYAM, 1959).

CARBREY (1965) erörtert die Möglichkeit, daß Schweinefeten im "Toleranzstadium" Schweinepestviren übernehmen könnten und, da diese Toleranz bestehen bleibt, zu Dauerträgern werden.

Mit Knochenmark- und Lymphzellinjektionen erzeugt BINNS (1967) bei Schweinefeten Toleranz, die er mit Hilfe von Hauttransplantaten überprüft. Nur Feten, die am 60. Tag der Schwangerschaft behandelt werden, erreichen einen hohen Grad der Toleranz und stoßen die Transplantate nicht ab. Bei älteren Feten mißlingt der Versuch.

Milzzellen von immuntoleranten Mäusen, die mit Antigen-Antikörper-Komplexen in vitro zusammengebracht werden, bilden Antikörper gegen das vorher tolerierte Antigen. Das Milzparenchym der toleranten Mäuse muß also Zellen enthalten, die gegen das tolerierte Antigen reagieren. Weiterhin kann daraus gefolgert werden, daß die humoralen Antikörper an der Regulation der Immunantwort und Toleranz beteiligt sind (INTINI u. Mitarb., 1971).

KERR (1956) findet bei 7 Tage alten Kälbern nach Impfung gegen *Trichomonas fetus* zwar keine serologisch nachweisbaren Antikörper, kann jedoch durch eine zweite Impfung im Alter von 4 Wochen eine anamnestiche Reaktion feststellen. Er folgert daraus, daß durch die erste Antigengabe eine Stimulierung stattgefunden haben muß.

Neugeborene Rinder und Kaninchen (HOCHSTEIN-MINTZEL, 1962 a u. b) und neugeborene Schweine (WELLMANN u. ENGEL, 1963b) bilden auf Antigenreiz keine Toleranz sondern Antikörper.

Die Toleranz ist, wie schon erwähnt, an die Anwesenheit des Antigens gebunden. Das immunologische Vermögen, Antikörper zu bilden, kehrt zurück, sobald das Antigen eliminiert ist (DIXON u. MAURER, 1955). CINADER u. DUBERT (1955) geben an, daß Unterdrückung der Antikörperbildung lediglich für einen Zeitraum von 8 Monaten beobachtet werden kann. SMITH u. BRIDGES (1958) bestimmen experimentell die Dauer der Toleranz gegen hohe Dosen Rinderserumalbumin bei neugeborenen Kaninchen und teilen mit, daß die Fähigkeit zur Immunantwort nach 90 bis 120 Tagen zurückkehrt. Sie schließen aus ihren Untersuchungen, daß zur Aufrechterhaltung des Toleranzstadiums der Antigenspiegel oberhalb einer bestimmten Grenze liegen muß.

In früheren Untersuchungen und Experimenten wird die Toleranz vornehmlich gegen lebende Zellen erzeugt, so z.B. Erythrozyten bei den "Blutchimären" (OWEN, 1945) oder Zellsuspensionen aus Milz, Lymphknoten oder Blut (BILLINGHAM u. Mitarb., 1953, 1955, 1956 u. 1959), die lebenslang Antigen abgeben, oder Antigene, z.B. Pneumokokkenpolysaccharide, die intrazellulär nicht abgebaut werden (FELTON u. Mitarb., 1955) und daher lange Zeit als Antigen überdauern. Zum anderen ist es nach den heutigen Kenntnissen denkbar, daß in einzelnen Untersuchungen das Versiegen der Toleranz zu früh geprüft wurde, also bevor das Antigen eliminiert war und durch das "Prüfantigen" das

Toleranzstadium aufrechterhalten blieb. HUMPHREY (1964) beschreibt eine schrittweise Rückkehr der immunologischen Kompetenz im Verhältnis zur Antigenelimination bei Kaninchen, die neonatal paralysiert wurden.

In neueren Arbeiten und Übersichten beschreiben MITCHISON (1965) und DRESSER u. MITCHISON (1968) die "low" und "high zone"-Toleranz sowie das Wesen der Toleranz an sich.

MITCHISON (1965) immunisiert und paralysiert erwachsene Mäuse mit Rinderserum-Albumin. Gegen mittlere Dosen des Antigens, wie sie für eine Immunisierung üblich sind, bildet der Organismus Antikörper. Niedrige Dosen, die bei einer einmaligen Gabe keine Immunantwort auslösen, führen nach wiederholter Verabreichung zu einer Toleranz. Da "subimmunogene" Mengen eines Antigens Paralyse bewirken, wird sie als sogenannte "low zone"-Toleranz bezeichnet.

Eine einmalige hohe Dosis bewirkt die "high zone"-Toleranz. Es wird diskutiert, daß das hohe Angebot eines Antigens die überstürzte Bildung aller immunkompetenten Zellen dieses "Klons" zu reifen Plasmazellen anregt, die anschließend nicht mehr nachgebildet werden können, da die X- und Y-Zellen verbraucht sind (HUMPHREY u. WHITE, 1971). Die gebildeten Antikörper bleiben auf Grund der vorhandenen Menge Antigen unentdeckt. Für die "high zone"-Toleranz wird etwa die 10000fache Menge Immunogen gebraucht wie für die "low zone"-Toleranz.

Wenn Feten mit der ihrem Reifegrad entsprechenden Antigendosis immunisiert werden, sind auch sie zur aktiven Antikörperbildung befähigt, wie das folgende Schrifttum zeigt.

2. Antikörperbildung bei Feten

Nach BURNETT u. FENNER (1949), HOCHSTEIN-MINTZ EL (1962a) und SCHENCK u. KOLB (1964) bildet der fetale Organismus keine Antikörper. In der Literatur sind jedoch vielfach gegenteilige Befunde berichtet und auch gezielte Versuche unternommen worden, Feten zu immunisieren.

SCHINCKEL u. FERGUSON (1953) übertragen vom Mutter-schaf auf den Feten Hauttransplantate, die später abgestoßen werden. Ihre Versuche ergeben, daß Schaffeten zwischen dem

80. und 117. Tag der Trächtigkeit bei einer normalen Tragezeit von 150 Tagen die immunologische Reife der Antikörperbildung erlangen. SILVERSTEIN u. Mitarb. (1963c) finden Plasmazellen und fetal gebildetes Gammaglobulin und nennen als Beginn der Antikörperbildung bei Schaffenten den 66. bis 72. Tag der Trächtigkeit (1963a u. b). Plasmazellen, Keimzentren in Lymphknoten und hohe Gammaglobulinspiegel bei sofort nach der Geburt untersuchten Lämmern beschreiben BIBERSTEIN u. Mitarb. (1966), wenn die Mutterschafe im 2. Trächtigkeitsmonat mit *Brucella ovis* infiziert wurden.

FENNESTAD u. BORG-PETERSEN (1956) berichten, daß Feten von mit Leptospiren infizierten Rindern zwar keine Antikörper gebildet haben, jedoch bestehen Hinweise auf Veränderungen, die auf eine Auseinandersetzung des fetalen Organismus mit Leptospiren schließen lassen. In weiteren Versuchen (1957, 1958 und 1962) können sie in Rinderfeten Antikörper gegen Leptospiren und auch Plasmazellen nachweisen.

Auch ältere menschliche Feten sind zur Immunantwort fähig, wenn eine entsprechende Stimulation im Uterus erfolgt (UHR u. Mitarb., 1960). SILVERSTEIN (1962) und SILVERSTEIN u. LUKES (1962) beschreiben Fälle intrauteriner Infektion menschlicher Feten mit Syphilis. Sie finden Plasmazellen und Antikörper, die der Fetus gegen das Antigen der Treponemen gebildet haben muß. Das lymphoretikuläre Gewebe dieser Feten ist differenzierter entwickelt als bei vergleichbaren gesunden Feten. Der jüngste, mit Syphilis infizierte menschliche Fetus wog 1210 g, was einem Alter von ca. 196 Tagen entspricht (normale Schwangerschaftsdauer des Menschen ca. 283 Tage). Reifungsgrad des lymphoretikulären Gewebes und Plasmazellbildung sowie Plasmazellbildung und Entwicklung von Keimzentren verlaufen jedoch nicht parallel.

KALMUTZ (1962) berichtet über Antikörperbildung des Opossum embryos gegen den Phagen ΦX 174.

Nach SHIFRINE u. Mitarb. (1971) beginnen Hunde feten zwischen dem 50. und 55. Tag der Trächtigkeit (normale Trächtigkeitsdauer 63 Tage) aktiv Antikörper zu bilden.

In gesunden Ferkeln können bei der Geburt keine Antikörper sondern nur Spuren eines "unspezifischen", "normalen" Gammaglobulins gefunden werden. Werden diese Tiere vor

dem Geburtstermin per Sectio caesarea entwickelt, können sie zur aktiven Antikörperbildung angeregt werden (ŠTERZL u. Mitarb., 1960).

BINNS (1967) sensibilisiert Schweinefeten gegen weiße Blutzellen, wenn er ihnen im Alter von 80 und 104 Tagen Suspensionen aus Blut, Lymphknoten oder Knochenmark überträgt. Er testet die Sensibilisierung nach der Geburt mit Hauttransplantaten und überprüft sie immunoelektrophoretisch.

Spezifische Antikörper gegen Leptospiren weisen FENNESTAD u. Mitarb. (1968) nach, wenn die Feten am 101. Tag der Trächtigkeit infiziert wurden. HÁJEK u. Mitarb. (1969) erreichen mit der Gabe unterschiedlich hoher Dosen Antigen zu verschiedenen Zeiten der Trächtigkeit die Bildung neutralisierender Antikörper gegen den Phagen ϕ X174. Als frühesten Zeitpunkt der Antikörperbildung bei Schweinefeten nennen sie den 78. Tag der Trächtigkeit; die Immunisierung erfolgte am 70. Tag. Übereinstimmende Termine nennen SCHULTZ u. Mitarb. (1971). Sie finden Antikörperbildung gegen Schafererythrozyten ab 74. Tag.

Weiteres zur Antikörperbildung bei Schweinefeten siehe in Kapitel D.

3. Thymus

Der Thymus nimmt in der Entwicklung des immunologischen Abwehrsystems eine zentrale Stellung ein. Er ist das erste Organ, in dem Lymphozyten gefunden werden (MILLER, 1966). KRUML u. Mitarb. (1970 b) finden schon im Thymus 28 Tage alter Schweineembryonen Lymphozyten, deren Zahl ab 35. Tag ansteigt. In einem Experiment an jungen Ratten stellen sie fest, daß die Erneuerung des Thymusgewebes mit ca. 5 bis 6 % innerhalb von 3 Stunden die der Lymphknoten oder der Milz mit 1 bis 2 % um das Dreifache übersteigt. Sie folgern, daß der Thymus die Hauptbildungsstätte der Lymphozyten ist, auch für Milz und Lymphknoten. Markierte Lymphozyten aus dem Thymus können in Lymphknoten und Milz nachgewiesen werden (MICHALKE u. Mitarb., 1969; COTTIER, 1970). Untersuchungen über Größe und Dichte der Lymphozyten ergeben, daß Thymuslymphozyten kleiner und dichter sind. Sie werden größer und verlieren an Dichte, bevor oder nachdem sie den Thymus verlassen (AISENBERG u. MURRAY, 1971).

Eine Differenzierung und erste diskrete Trennung in Mark und Rinde wird ab 49. bis 51. Tag beobachtet (BADERTSCHER, 1915; PESTANA u. Mitarb., 1965; KRÜML u. Mitarb., 1970a). Nach HÁJEK u. Mitarb. (1969) ist der Thymus des Schweinefeten am 70. Tag voll entwickelt, zwischen Mark und Rinde besteht eine scharfe Grenze, Hassalsche Körperchen treten auf. Die volle Entwicklung in der 10. bis 11. Woche bietet ein morphologisch gleichartiges Bild wie bei der Geburt (BADERTSCHER, 1915; PESTANA u. Mitarb., 1965; KRÜML u. Mitarb., 1970a).

Neonatal thymektomierte Tiere zeigen vermindertes Wachstum und verminderte Reifung des immunologischen Systems verbunden mit auffallender Lymphozytenarmut (WILSON u. Mitarb., 1964, OSOBA, 1965 und MILLER, 1966). Zur Aufhebung dieses Effektes genügt ein humoraler Thymusfaktor. OSOBA u. MILLER (1964), MILLER u. Mitarb. (1965) und OSOBA (1965) erreichen bei neonatal thymektomierten Mäusen eine vollkommene Reifung, wenn sie Thymusgewebe in Mililiporkammern implantieren.

Eine Stapelung maternalen Antikörper (HARRIS u. Mitarb., 1948) oder eine Aufnahme intravenös oder subkutan verabreichter Antigene (COONS u. Mitarb., 1951) können im Thymus nicht festgestellt werden. Normalerweise besitzt der Thymus eine Schranke gegen Antigene aus dem Blut (MARSHALL u. WHITE, 1961; SHERMAN u. Mitarb., 1965), die nur bei Setzung lokaler Traumen durchbrochen werden kann.

Morphologisch sichtbare Reaktionen auf Antigene sehen MARSHALL u. WHITE (1961) und SHERMAN u. Mitarb. (1965) dementsprechend nur dann, wenn das Antigen direkt in das Thymusparenchym injiziert wird; sie finden Keimzentren und Plasmazellen. Subkutane oder intravenöse Verabreichung eines Antigens bewirkt keine gesteigerte Aktivität des Thymus (HARRIS u. Mitarb., 1948; MILLER, 1965; BIBERSTEIN u. Mitarb., 1966; NOSSAL, 1969). Eine Trennung der Thymuslymphozyten von Blutgefäßen durch eine Basalmembran beschreibt MILLER (1965), BIBERSTEIN u. Mitarb. (1966) finden im Thymus von vier bis sechs Wochen vor dem Geburtstermin mit *Brucella ovis* infizierten Schaffeten keine erkennbaren morphologischen Veränderungen.

4. Milz

In der Milz des Schweines treten erste Lymphozyten etwa zwei Wochen später auf als im Thymus (hier mit 28 Tagen s.o.). THIEL u. DOWNEY (1921) berichten über lymphoide Scheiden um Arterien, die anfangs aus einem dichten Mesenchym bestehen, bei 6 cm langen Embryonen, dies entspricht etwa einem Alter von 45 Tagen. PESTANA u. Mitarb. (1965) finden die Anlage der Milz bei 40 bis 45 Tage alten Feten. Bevor jedoch eine Differenzierung der weißen Pulpa sichtbar wird, beobachten sie eine extramedulläre Hämatopoese, die bis zum Ende der Trächtigkeit rückläufig ist, jedoch noch bis nach der Geburt bestehen bleibt. KRÜML u. Mitarb. (1970b) finden einen steilen Anstieg der Lymphozyten vom 51. Tag der Trächtigkeit an; eine Trennung in rote und weiße Pulpa erfolgt etwa am 55. Tag (PESTANA u. Mitarb., 1965). Voll ausgebildete Follikel und Keimzentren finden sich erst nach der Geburt. Bei keimfrei gehaltenen Ferkeln treten keine Keimzentren auf (KRÜML u. Mitarb., 1968).

FAGRAEUS (1948a) zeigt, daß die Antikörperbildung parallel zur Plasmazellwucherung verläuft. Sie beobachtet Milzzellkulturen von Kaninchen, die zuvor mit Antigen behandelt wurden. HARRIS u. Mitarb. (1948) finden nach subkutaner Verabreichung eines Antigens einen Antikörperanstieg im Milzextrakt; bei intravenöser Applikation ist der Anstieg höher. DIXON u. WEIGLE (1959) erkennen durch Übertragung von Milzzellen neugeborener auf erwachsene strahlengeschädigte Kaninchen, daß Milzzellen neugeborener Kaninchen fähig sind, Antikörper zu bilden.

SCHOENBERG u. Mitarb. (1964) finden nach Antigenverabreichung an Kaninchen Korrelationen zwischen dem Auftreten großer mononukleärer Zellen mit stark basophilem Zytoplasma und der Bildung von 19 S-Antikörpern, beginnend ab 7. Tag, sowie Korrelationen zwischen dem Auftreten von Plasmazellen und der Bildung von 7 S-Antikörpern.

Nach NOLTENIUS u. Mitarb. (1969) besitzen alle in der Mäusemilz vorkommenden Zellen, dazu werden nach morphologischen Kriterien auch Phagozyten gerechnet, außer Granulozyten und Sinusendothelien, die Fähigkeit zur Antikörperbildung.

Vier Tage nach der Immunisierung von Schweinefeten mit

dem Phagen ϕ X174 finden HÁJEK u. Mitarb. (1969) in Milzen von Schweinefeten einen Abfall der Gesamtleukozytenzahl am 70. Tag, nach weiteren acht Tagen einen Anstieg, der die Gesamtleukozytenzahl unbehandelter Kontrolltiere übersteigt.

5. Lymphknoten und Peyersche Platten

Die erste Lymphknotenanlage findet HEUER (1909) bei 8,7 cm langen Schweinefeten - etwa 50. Tag der Trächtigkeit - im Mesenterium duodenale. PESTANA u. Mitarb. (1965) beschreiben die ersten Lymphknoten im Mesenterium als Ansammlungen großer unreifer Zellen vom retikulärblastischen Typ ohne follikuläre Anordnung im Alter von 45 bis 50 Tagen. KRUML u. Mitarb. (1970b) sehen die ersten Anlagen schon bei 32 Tage alten Feten.

Diese Anlagen beharren während einer langen Zeit der Ontogenese in einem unreifen und nur gering von Lymphozyten durchsetzten Zustand (KRUML u. Mitarb., 1970b).

Nach dem 50. Tag entwickeln sich zuerst in der Peripherie, später im Zentrum, Sinus, die mit afferenten und efferenten Lymphkapillaren in Verbindung stehen. Zu diesem Zeitpunkt sind die Lymphknoten noch nicht in Mark und Rinde differenziert, sie bestehen aus historetikulären Zellen (KRUML u. Mitarb., 1970a u.b).

Etwa mit dem 60. (PESTANA u. Mitarb., 1965) bis 64. Tag (KRUML u. Mitarb., 1970a) werden die Lymphknoten von wenigen unregelmäßig verstreut liegenden Lymphozyten besiedelt. Eine endgültige und stärkere lymphozytäre Besiedlung findet später statt als in Thymus und Milz. Die zeitliche Reihenfolge in der Entwicklung und Reifung geben PESTANA u. Mitarb. (1965), MILLER (1966) sowie KRUML u. Mitarb. (1970a) mit Thymus, Milz und Lymphknoten an. Gleichzeitig bilden sich einzelne Herde extramedullärer Myelopoese.

Zwischen dem 70. und 80. Tag bilden sich erste Follikel mit signifikantem Anstieg der Lymphozyten (PESTANA u. Mitarb., 1965; HÁJEK u. Mitarb., 1969; KRUML u. Mitarb., 1970a u.b), etwa am 77. Tag treten Follikel mit kleinen Lymphozyten in der Lamina propria des Dünndarmes auf. Die Anzahl der Follikel und Lymphozyten steigt mit der Dauer der Trächtigkeit (HÁJEK u. Mitarb., 1969; KRUML u. Mitarb., 1970a). Nach dem 84. Tag bildet sich die für

das Schwein typische mehr zentrale, gegenüber anderen Säugetieren und Menschen inverse Lage der Follikel aus (HUNT, 1968). Die Follikel sind klein und enthalten in geringer Anzahl große pyroninophile Zellen bei nicht stimulierten Tieren (KRUML u. Mitarb., 1970 a).

Keimzentren und Plasmazellen treten bis zur Geburt (KRUML u. Mitarb., 1970 a u. b), bei keimfrei gehaltenen Ferkeln nach der Geburt (KRUML u. Mitarb., 1968) sowie bei mit dem Phagen Φ X174 immunisierten Schweinefeten (HÁJEK u. Mitarb., 1969) nicht auf. Lediglich PESTANA u. Mitarb. (1965) beschreiben in Lymphknoten einzelner Feten, die kurz vor dem Geburtstermin standen, Keimzentren, die sich nur schwach abzeichnen. Auch menschliche Feten zeigen bis zur Geburt in den Lymphknoten keine Keimzentren (BLACK u. SPEER, 1959).

Bei zwei Tage alten Ferkeln beschreiben PESTANA u. Mitarb. (1965) zahlreiche und gut ausgebildete Keimzentren, finden jedoch auch keine Plasmazellen.

C. Passive Immunität und "unspezifische" Gammaglobuline

1. Übertragung von Antikörpern über die Plazenta

Seit EHRlich (1892) über die passive Immunisierung von Mäusefeten und Säuglingen berichtete, ist vielfach über die diaplazentare sowie kolostrale Übertragung gearbeitet und geschrieben worden.

Die diaplazentare Übertragung maternalen Immunglobuline auf den Feten ist vom Aufbau der Plazenta und den Schichten, die zwischen maternalem und fetalem Blutkreislauf liegen, abhängig (GROSSER, 1952; BRAMBELL, 1958; VAHLQUIST, 1958).

	Bindegewebsschichten zwischen maternalem und fetalem Kreislauf sowie Art der Plazenta	Antikörperübertragung über Plazenta oder Amnion	Antikörperübertragung über Kolostrum
Schwein	6, epithelio-chorialis	-	+++
Wiederkauer	5, syndesmo-chorialis	-	+++
Fleischfresser	3, endothelio-chorialis	+ -	+
Nager	2, haemo-chorialis	+ Dottersack	+ bis ++
Mensch und Affe	2, haemo-chorialis	+++	-

Tabelle in Anlehnung an GROSSER (1952), BRAMBELL (1958) und VAHLQUIST (1958).

Beim Menschen können γ S-Antikörper von der Mutter auf den Feten übertragen werden, da auf Grund des Aufbaues der Placenta haemo-chorialis lediglich das Chorionepithel eine Schranke zwischen beiden Kreisläufen bildet; dies trifft für alle Primaten zu.

Auch Nager besitzen eine Placenta haemo-chorialis. Hinsichtlich der pränatalen passiven Immunisierung besteht bei ihnen jedoch eine Besonderheit: Immunglobuline werden fast ausschließlich vom Dottersack vermittelt (BRAMBELL, 1958).

Die Placenta syndesmo-chorialis von Schaf, Ziege und Rind ist für Immunglobuline undurchlässig (HOWE, 1921; COMLINE u. Mitarb., 1951 a u. b; KERR, 1956; BRAMBELL, 1958). Da auch die Feten normalerweise keine Immunglobuline bilden, werden die Säuglinge im Stadium der Agammaglobulinämie geboren. Zum Schutz der Jungtiere erfolgt innerhalb weniger Stunden postnatal mit der Aufnahme von Kolostrum die Übertragung maternalen Antikörper (HOWE, 1921; LITTLE u. ORCUTT, 1922; COMLINE u. Mitarb., 1951 a u. b; KERR, 1956).

Die Placenta epithelio-chorialis des Schweines ist für Immunglobuline undurchlässig, daher ist das Serum neugeborener Ferkel frei von über die Plazenta vermittelten Antikörpern (JAKOBSEN u. MOUSTGAARD, 1950; STAUB u. BOGUTH, 1956; RUTQVIST, 1958; OLSSON, 1959 a; FRANĚK u. Mitarb., 1961; WELLMANN, 1961; MILLER u. Mitarb., 1962; SEGRE u. KAEBERLE, 1962 b; SEGRE u. MYERS, 1964; KIM u. Mitarb., 1966 a; MILLER, 1966; ŠTERZL u. Mitarb., 1966).

Einzelne Autoren berichten über Spuren eines Gamma- oder Immunglobulins im Serum neugeborener Schweine, ohne daß es zu einer Kolostrumaufnahme gekommen ist (ŠTERZL u. Mitarb., 1960; SEGRE u. KAEBERLE, 1962 a; MYERS u. SEGRE, 1963; WELLMANN u. Mitarb., 1972 b). In Einzelfällen wird eine Schädigung der Plazenta vermutet, so daß die Möglichkeit zum Übertritt von Immunglobulinen bestand.

2. Bildung "unspezifischer" Gammaglobuline

Untersuchungen von ŠTERZL u. Mitarb. (1960) ergeben, daß im Serum neugeborener Schweine zwar Gammaglobuline in geringen Spuren vorhanden sind, diese aber nicht

vom Muttertier stammen können, da ihnen keine Antikörperspezifität nachzuweisen ist. SEGRE u. KAEBERLE (1962 a) und MYERS u. SEGRE (1963) finden Spuren eines "normalen" oder "unspezifischen" Gammaglobulins ohne Antikörperspezifität. KIM u. Mitarb. (1967 a) sprechen von einer X-Komponente.

WELLMANN u. Mitarb. (1972 b) nehmen an, daß es sich bei diesen Globulinen um Immunglobuline handelt, die von den Feten aktiv gebildet werden. Sie untersuchen das Serum der Feten immunelektrophoretisch und finden, daß die Zusammensetzung der Immunglobuline von denen älterer Ferkel und auch erwachsener Schweine abweicht. Eine Übertragung maternalen Rotlauf-Antikörper schließen sie auf Grund ihrer Untersuchungen aus. Daher vermuten sie, daß eine vorhandene Fähigkeit der aktiven Antikörperbildung (s. Kapitel II. D. Antikörperbildung 60 bis 106 Tage alter Schweinefeten gegen Rotlaufadsorbat-Impfstoffe) genutzt wird und eine Immunglobulinsynthese möglicherweise von in abgeschlucktem Fruchtwasser enthaltenen antigenwirksamen Substanzen ausgelöst wird.

3. Übertragung von Antikörpern mit dem Kolostrum

Nachdem, wie oben erwähnt, EHRLICH (1892) vor 80 Jahren zeigte, daß bei der Maus maternale Antikörper vor der Geburt über die Plazenta und nach der Geburt mit der Milch übertragen werden, sind ähnliche Untersuchungsergebnisse beim Menschen und verschiedenen Tierarten erhoben worden.

FAMULENER (1912) beschreibt die Übertragung mütterlicher Antikörper mit dem Kolostrum auf junge Ziegen.

Zur passiven Immunisierung neugeborener Rinder mit dem Kolostrum wird in einer großen Anzahl Arbeiten berichtet (HOWE, 1921; SMITH u. LITTLE, 1922; LITTLE u. ORCUTT, 1922; KERR u. ROBERTSON, 1946; COMLINE u. Mitarb., 1951 a u. b; ULBRICH, 1965). Dabei finden COMLINE u. Mitarb. (1951 a), daß die Kolostrumantikörper über Lymphgefäße des Darmes und den Ductus thoracicus und nicht, wie auch denkbar, über die Vena portae ins Blut gelangen. In einer weiteren Untersuchung zeigen sie, daß das kolostrale Eiweiß unverändert ins Blut gelangt (1951 b).

Im Zusammenhang mit der Aussage, daß neugeborene Schweine gammaglobulinfrei sind und erst nach der ersten Kolostrumaufnahme maternale Antikörper im Serum auf-

weisen (YOUNG u. UNDERDAHL, 1949; JAKOBSEN u. MOUSTGAARD, 1950; STAUB u. BOGUTH, 1956; RUTQVIST, 1958; KIM u. Mitarb., 1964), werden eine große Anzahl verschiedener Problemstellungen in der Literatur bearbeitet.

BUXTON u. BROOKSBANK (1953) berichten über Ikterus neonatorum gravis durch Übertragung von Iso-Hämolytinen mit der Muttermilch auf neugeborene Ferkel. SPEER u. Mitarb. (1959) erkennen mit Hilfe spezifischer Antikörper gegen *Escherichia coli*, daß die Absorptionsrate mit einer Halbwertszeit von ca. 3 Stunden nach der Geburt abnimmt. In zwei Versuchsreihen weist OLSSON (1959b u. c) nach, daß Ferkel während der ersten zwölf Stunden postnatal etwa 17% der zugeführten Immunglobuline vom Rind resorbieren und Immunglobuline vom Pferd ebenso leicht aufnehmen. BROWN u. Mitarb., (1961) weisen passiv aufgenommene Antikörper bis 6 Wochen post partum nach und induzieren bei 4 Wochen alten Ferkeln Bildung spezifischer Antikörper, auch wenn Kolostrumantikörper gleicher Spezifität resorbiert wurden. WELLMANN u. Mitarb. (1961, 1962 u. 1963a, b u. c) berichten über Rotlaufantikörper im Kolostrum von Schweinen sowie deren Resorption durch neugeborene Ferkel. Der Gehalt an Rotlaufantikörpern ist in der Kolostralmilch in der Regel höher als im Blut. Die Rotlauffiter in der Sauenmilch sinken in den ersten Tagen nach der Geburt ab, aber noch 8 Wochen später sind geringe Titer nachweisbar. Die höchste Resorptionsrate wird innerhalb der ersten 24 Stunden postnatal gefunden, doch noch 48 Stunden alte Ferkel können so hohe Raten Rotlaufantikörper aufnehmen, daß sie voll gegen eine Rotlaufinfektion geschützt sind.

Gammaglobuline werden bis 24 Stunden nach der Geburt, Rotlaufantikörper bis zu 120 Stunden nach der Geburt resorbiert. Möglicherweise kann diese Zeitdifferenz durch die Empfindlichkeit der Nachweismethode erklärt werden (WELLMANN u. Mitarb., 1963c). Im Gegensatz zur oben beschriebenen Regel ist der Rotlaufantikörpertiter einzelner Sauen im Kolostrum niedriger als im Serum. Infolgedessen können Ferkel dieser Sauen erheblich weniger Antikörper resorbieren und auch nur eine kurzdauernde passive Immunität erwerben. WELLMANN u. Mitarb. (1961) vermuten, daß die Fähigkeit, Antikörper mit dem Kolostrum zu übertragen, konstitutionell bedingt ist, da sie durch Fütterung nicht beeinflussbar ist.

MILLER u. Mitarb. (1962) finden bis 24 Stunden postnatal eine logarithmische Abnahme der Antikörperresorptionsrate über den Darm sowie eine ebenfalls logarithmische Abnahme der Zahl der resorbierten passiven Antikörper mit einer Halbwertszeit von 5 Tagen.

Nach COGGINS (1964) gleichen die von Ferkeln resorbierten Antikörper gegen Schweinepest denen im mütterlichen Serum; sie besitzen eine Halbwertszeit von 13 Tagen.

4. Einfluß vorhandener Antikörper auf die Immunantwort

Untersuchungen und Überlegungen, inwieweit vorhandene Antikörper auf die aktive Antikörperbildung Einfluß nehmen, sind mehrfach durchgeführt worden. DOST (1955) diskutiert eine autokatalytische Selbstvermehrung der Antikörper und NOSSAL (1969) führt aus, daß IgM im Sinne einer positiven, IgG hingegen im Sinne einer negativen Rückkopplung wirkt. Dabei hemmen IgG-Antikörper nicht die reife antikörperbildende Zelle direkt, denn die maximal produzierende Zelle kann nicht mehr abgeschaltet werden, sie drosseln vielmehr die Proliferation neuer Zellen. Bei neugeborenen Menschen finden EICHENWALD u. KOTSEVALOV (1960), daß maternale homologe Antikörper mit der Bildung aktiver Antikörper nicht interferieren. FINK u. Mitarb. (1962) dagegen zeigen, daß IgG die aktive Antikörpersynthese unter Umständen für mehrere Wochen hemmt.

Eine Woche alte Hunde bilden Staupeantikörper, wenn der passiv erworbene Antikörperspiegel niedrig ist. Ein hoher Antikörperspiegel hingegen hemmt die aktive Bildung (GILLESPIE u. Mitarb., (1958).

STAUB u. BOGUTH (1956) nehmen an, daß das Kolostrum des Schweines einen Stoff enthält, der die Immunitätsbildung fördert. Bei kolostrumfrei gehaltenen Ferkeln (HOERLEIN, 1957) kann während der ersten 8 Wochen nach der Geburt keine Antikörperbildung bewirkt werden, wogegen konventionell ernährte Ferkel ab der 3. Woche Antikörper gegen Brucellen bilden. SEGRE u. KAEBERLE (1962 a) und SEGRE u. MYERS (1964) nehmen an, daß geringe Mengen kolostraler oder aktiv gebildeter "unspezifischer" Antikörper vorhanden sein müssen, um einen Antigen-Antikörper-Komplex zu starten. Eine Immunantwort auf ein Antigen kann durch gleichzeitige Gammaglobulinauge verstärkt werden. Sie vermuten, daß entweder anti-

geninduzierte oder auch nichtantigeninduzierte Immunglobuline für eine ausreichende Primärreaktion notwendig sind. Sie glauben, daß junge Schweine erst nichtantigeninduzierte Gammaglobuline bilden müssen, ehe sie zur aktiven Antikörperbildung fähig werden, und sehen diesen Vorgang als einen physiologischen Prozeß der immunologischen Reifung an.

Hohe maternale Antikörperspiegel beeinträchtigen die immunologische Antwort von Ferkeln auf Schweinepestvakzine, so daß in einzelnen Fällen bis zur hundertfachen Menge einer Normaldosis notwendig ist, um eine ausreichende Immunitätsbildung zu bewirken (COGGINS, 1964).

Diese widersprüchlichen Aussagen lassen sich teilweise erklären, wenn man bedenkt, daß es sich bei einer Primärantwort um 19 S-Antikörper handelt (FINK u. Mitarb., 1962; UHR u. Mitarb., 1962; SILVERSTEIN u. Mitarb., 1963a; UHR, 1964; KIM u. Mitarb., 1966a; ŠTERZL u. NORDIN, 1971; EMMERLING, 1972), die die Antikörpersynthese unterstützen, und daß sowohl diaplazentar als auch kolostral Antikörper der Klasse 7 S übertragen werden, die die Synthese hemmen.

D. Antikörperbildung 60 bis 106 Tage alter Schweinefeten gegen Rotlaufadsorbat-Impfstoffe

WELLMANN u. ENGEL (1963b) impfen oder infizieren keimfrei geborene und kolostrumfrei gehaltene Ferkel am Tage der Geburt mit Rotlaufantigen. Sie können bereits am 6. Lebenstag Rotlaufantikörper nachweisen. Da Feten in der Lage sind, aktiv Antikörper gegen verschiedene Antigene zu bilden (s. o.), verlegen WELLMANN u. Mitarb. (1972a, b u. c) ihre postnatal durchgeführten Versuche in die pränatale Periode.

Da sich das Schwein wegen seiner für Immunglobuline undurchlässigen Plazenta (s. o.) zur Bearbeitung immunologischer Reaktionen bei Feten besonders gut eignet, führen sie in einer längeren Versuchsserie Laparotomien zur Immunisierung und Kaiserschnitte zur keimfreien Gewinnung der Feten (WORMUTH, 1970) durch.

Bei der Untersuchung der unbehandelten Feten können keine vom Muttertier übertragenen Antikörper nachgewiesen werden (WELLMANN u. Mitarb., 1972b).

Die Feten werden mit Rotlaufadsorbat und Erysorb intramuskulär oder in die Amnionhöhle geimpft. Dabei zeigen Feten, die zwischen dem 73. und 90. Trächtigkeitstag geimpft und drei bis vier Wochen später auf Rotlaufantikörper untersucht werden, positive Titer, die auf gute Immunitätsbildung hinweisen. In einzelnen Fällen wird die Immunität nach der Schnittenbindung einer Belastung durch Infektion mit virulenten Rotlaufstämmen unterzogen; die Ferkel entwickeln keinerlei Krankheitserscheinungen, Kontrollfeten ohne Rotlaufantikörper sterben zwei bis drei Tage p.i. an Rotlaufseptikämie.

Nach einer Einwirkzeit von 52 Tagen - Impfung am 60. und Geburt am 112. Trächtigkeitstag - können keine Antikörper nachgewiesen werden. Es wird diskutiert, ob möglicherweise gebildete Titer 52 Tage nach der Impfung nicht mehr nachweisbar sind, wie es in Titerverlaufsuntersuchungen beobachtet wird.

Praktisch negative Rotlauffiter ergeben sich bei zwischen dem 73. und 106. Tag geimpften Schweinefeten sechs Tage nach Antigenapplikation; 24 Tage später geborene Wurfgeschwister weisen positive Titer auf. Dieses Ergebnis war nach zuvor durchgeführten Untersuchungen zu erwarten, in denen Rotlaufantikörper serologisch erst später nachweisbar waren (WELLMANN u. LIEBKE, 1960).

Nach der Injektion des Impfstoffes in die Amnionhöhle - dies entspricht einer oralen Immunisierung, da die Feten Impfstoff mit dem Fruchtwasser abschlucken - werden negative Titer ermittelt. Eine sichere Aussage zu diesem Ergebnis kann nicht gemacht werden, da nur fünf Tiere zur Verfügung standen.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. Material und Methode

Die pathologisch-anatomischen und histologischen Untersuchungen wurden an Versuchstieren durchgeführt, die hierfür die Zentrale Versuchstieranlage (Leiter: Dir. u. Prof. Dr. G. G. Wellmann) im Bundesgesundheitsamt Berlin zur Verfügung stellte. Entsprechend den dort bearbeiteten Fragestellungen stammen die Ferkel bzw. Feten aus Gruppen bzw. Würfen mit unterschiedlichen Versuchsanordnungen. Die Ergebnisse sind im Schrifttum unter "D. Antikörperbildung 60 bis 106 Tage alter Schweinefeten gegen Rot-

laufadsorbat-Impfstoffe^{+)''} besprochen.

Um über das Untersuchungsmaterial eine Übersicht zu geben, werden nachfolgend zunächst die Versuchsanordnungen geschildert.

Die Feten stammen von Hausschweinen (HS) oder Miniaturschweinen (Z) und wurden in einem Operationsisolator durch Sectio caesarea keimfrei entwickelt. Die Muttertiere der Versuchstiergruppen wurden 6 bis 52 Tage vor der Schnittentbindung unter keimfreien Bedingungen laparotomiert und die Feten durch die Uteruswand und Eihäute hindurch mit Antigen geimpft oder mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt oder unbehandelt gelassen. Hierbei konnten die Feten in den vorgelagerten Uterushörnern nach ihrer Lage bestimmt werden. Dadurch war es bei der Schnittentbindung möglich, die behandelten Feten von den unbehandelt gebliebenen zu unterscheiden.

1. Kontrolltiere

Als Kontrolltiere dienten 33 während der Trächtigkeit unbehandelte Feten, die aus 5 Würfen von 2 Hausschweinen und 3 Miniaturschweinen stammen, und 20 Feten aus den Versuchstierwürfen, die unbehandelt blieben bzw. nur mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt wurden (s. bei 2. Versuchstiere).

Versuch A: 6 Feten des Muttertieres Z 115 wurden am 112. Tag der Trächtigkeit durch Sectio caesarea gewonnen.

Versuch B: 3 Feten des Muttertieres Z 114 wurden am 112. Tag der Trächtigkeit durch Sectio caesarea gewonnen.

Versuch C: 7 Feten des Muttertieres HS Paola wurden am 110. Tag der Trächtigkeit durch Sectio caesarea gewonnen.

Versuch D: 9 Feten des Muttertieres HS Petra wurden am 111. Tag der Trächtigkeit durch Sectio caesarea gewonnen.

Versuch E: 8 Feten des Muttertieres Z 1861 wurden am 111. Tag der Trächtigkeit durch Sectio caesarea gewonnen.

2. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 45 Feten aus 10 Würfen von

^{+)''} Diese Untersuchungen sind mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert worden.

8 Miniaturschweinen.

Versuch V: Bei der am 76. Trächtigkeitstag durchgeführten Laparotomie blieb F 3 des Muttertieres Z 117 unbehandelt.

Die Sectio caesarea erfolgte am 112. Tag.

Versuch VI: Bei der am 83. Trächtigkeitstag durchgeführten Laparotomie blieb F 1 des Muttertieres Z 122 unbehandelt.

Die Sectio caesarea erfolgte am 112. Tag.

Versuch VII: Am 75. Trächtigkeitstag wurden F 4 und F 5 des Muttertieres Z 123 mit je 0,5 ml Erysorb i.m. geimpft. F 1 blieb unbehandelt.

Die Sectio caesarea erfolgte am 112. Tag.

Versuch VIII: Am 77. Trächtigkeitstag wurden F 3, F 4 und F 5 des Muttertieres Z 1861 mit je 0,5 ml Erysorb i.m. sowie F 8 und F 9 mit je 0,5 ml und F 6, F 7 und F 10 mit je 1,0 ml Rotlaufadsorbat i.m. geimpft, F 1 und F 2 blieben unbehandelt.

Die Sectio caesarea erfolgte am 98. Tag.

Versuch IX: Am 73. Trächtigkeitstag wurden F 3, F 4, F 5, F 6, F 10, F 11 und F 12 des Muttertieres Z 117 mit je 1,0 ml Rotlaufadsorbat i.m. geimpft, F 2 und F 7 erhielten je 1,0 ml physiologische Kochsalzlösung i.m.

Die Sectio caesarea erfolgte am 96. Tag.

Versuch X: Am 60. Trächtigkeitstag wurde F 1 des Muttertieres Z 1073 mit 0,5 ml Rotlaufadsorbat i.m. auf der linken Seite geimpft.

Die Sectio caesarea erfolgte am 112. Tag.

Versuch XII: Am 73. Trächtigkeitstag wurden F 6 und F 7 des Muttertieres Z 117 mit je 1,0 ml Erysorb i.m. auf der rechten Seite, F 5 mit je 0,5 ml Erysorb i.m. auf der rechten und linken Seite, F 3 mit 1,0 ml Rotlaufadsorbat auf der rechten und F 1 mit je 0,5 ml Rotlaufadsorbat i.m. auf der rechten und linken Seite geimpft. F 4 erhielt 1,0 ml physiologische Kochsalzlösung i.m. auf der rechten Seite.

Die Sectio caesarea erfolgte am 102. Tag.

Versuch XIII: Am 84. Trächtigkeitstag wurden F 1 und F 2 des Muttertieres Z 123 mit je 1,0 ml Rotlaufadsorbat i.m. und F 3 mit 1,0 ml Erysorb i.m. auf der rechten Seite geimpft. F 5 erhielt 1,0 ml physiologische Kochsalzlösung i.m. auf der rechten Seite.

Die Sectio caesarea erfolgte am 111. Tag.

Versuch XV: Am 81. Trächtigkeitstag wurden F 4 und F 5 des Muttertieres Z 1073 mit je 1,0 ml Rotlaufadsorbat i.m. auf der linken Seite geimpft. F 1, F 2 und F 3 erhielten je 1,0 ml physiologische Kochsalzlösung i.m. auf der linken Seite.

Die Sectio caesarea erfolgte am 109. Tag.

Versuch XVI: Am 90. Trächtigkeitstag wurden F 6, F 8 und F 9 des Muttertieres Z 122 mit je 1,0 ml Rotlaufadsorbat i.m. auf der linken Seite geimpft, F 4 und F 5 erhielten je 1,0 ml physiologische Kochsalzlösung i.m. auf der linken Seite.

Die Sectio caesarea erfolgte am 96. Tag.

Versuch XVII: Am 73. Trächtigkeitstag wurde F 7 des Muttertieres Z 162 mit 1,0 ml Rotlaufadsorbat i.m. auf der linken Seite geimpft, F 4 erhielt 1,0 ml physiologische Kochsalzlösung i.m. auf der linken Seite.

Die Sectio caesarea erfolgte am 79. Tag.

Versuch XVIII: Am 76. Trächtigkeitstag wurden F 1, F 2, F 4 und F 5 des Muttertieres Z 161 mit je 1,0 ml Rotlaufadsorbat i.m. auf der linken Seite geimpft, F 3 erhielt 1,0 ml physiologische Kochsalzlösung i.m. auf der linken Seite.

Die Sectio caesarea erfolgte für F 3, F 4 und F 5 am 82. sowie für F 1 und F 2 am 106. Tag.

Versuch XIX: Am 106. Trächtigkeitstag wurden F 2, F 3 und F 5 des Muttertieres Z 145 mit je 1,0 ml und F 4 mit 2,0 ml Rotlaufadsorbat i.m. auf der linken Seite geimpft. F 1 erhielt 1,0 ml physiologische Kochsalzlösung i.m. auf der linken Seite.

Die Sectio caesarea erfolgte am 112. Tag.

Versuch XXIII: Am 91. Trächtigkeitstag erhielten F 2, F 4, F 5, F 7 und F 8 des Muttertieres Z 122 je 3,0 ml Rotlaufadsorbat und F 1 und F 6 je 3,0 ml physiologische Kochsalzlösung in die Amnionflüssigkeit injiziert. F 3 blieb unbehandelt.

Die Sectio caesarea erfolgte am 112. Tag.

3. Organentnahme, Fixierung und Einbettung

Nach der Schnittentbindung wurden die Feten gewogen, betäubt und zur Serumgewinnung durch Herzpunktion entblutet. Bei der Sektion wurden die Versuchs- und Kontroll-

tiere pathologisch-anatomisch untersucht.

Für die pathologisch-histologische Untersuchung wurden 5 Lymphknoten (Lnn. cervicales superficiales dexter et sinister, mesenterialis et iliaci mediales dexter et sinister), Thymus, Milz, Leber, Lunge, Niere, Magen und Darm sofort nach der Tötung entnommen. Von Leber, Milz und Thymus wurden die Gewichte bestimmt.

Die Lymphknoten und etwa 4 mm dicke Scheiben der Organe wurden in CARNOYScher Lösung fixiert und in Paraffin eingebettet. Von den Paraffinblöcken wurden 6 μ m dünne Schnitte hergestellt und anschließend gefärbt.

4. Methylgrün-Pyronin-Färbung

Nach Verabreichung eines Antigens, welches die Bildung von Antikörpern veranlaßt, lassen sich unter Anwendung verschiedener Techniken wie z.B. der Methylgrün-Pyronin-Färbung in den lympho-retikulären Organen charakteristische Veränderungen und Zelltransformationen feststellen (LETTERER, 1969), die im folgenden (s. Seiten 28 bis 34) erläutert werden.

Die Pyroninophilie der transformierten lymphatischen Zellelemente (Plasmazellen und ihre Vorstufen sowie Germinalblasten bzw. Keimzentrumzellen) gilt als sicheres Zeichen der Antikörperbildung (FAGRAEUS, 1948 a u. b; EHRICH u. Mitarb., 1949; GÖSSNER, 1949; HARRIS u. HARRIS, 1949; HANNA, 1965).

Zur Färbung der Schnitte mit Methylgrün-Pyronin wählte ich die von ELIAS (1969) angegebene Methode, die nach Fixierung in Carnoyscher Lösung die besten Resultate unter geringfügiger Änderung des von ELIAS angegebenen günstigsten pH-Wertes von 4,1 auf 4,4 ergab.

Die Methylgrün-Pyronin-Färbung ist keine histochemische Reaktion sondern eine Anfärbung saurer Gewebselemente mit basischen Farbstoffen. Methylgrün lagert sich bevorzugt an DNS-haltige, Pyronin an RNS-haltige Proteide an, wenn mit beiden Farbstoffen gleichzeitig gefärbt wird.

Die Stoffwechselleistung der Zelle ist an die Nucleinsäuren gebunden - RNS im Zytoplasma und Nukleolus sowie DNS im Chromatin des Kernes. Die Nucleinsäuregehalte sind für das färberische Verhalten verant-

wortlich (SPANNHOFF u. TESSENOW, 1967; ARNOLD, 1968). Zellen mit starker Eiweißproduktion besitzen eine hohe Konzentration an Ribonucleinsäuren im Zytoplasma. Eine starke Eiweißkonzentration ist besonders in Zellen mit Globulin- bzw. Antikörperproduktion (Plasmazellen und Germinoblasten) zu beobachten. Andere Zellsysteme, die Eiweiß produzieren (bestimmte Drüsen), oder Zellen mit raschen Wachstumsprozessen (Myeloblasten, Makrophagen, Mitosen) weisen in der Regel ebenfalls einen deutlichen Ribonucleinsäuregehalt und damit eine mehr oder weniger deutliche Pyroninophilie auf.

Daneben färbt das Pyronin aber auch noch saure Stoffe, die in Knorpel und Mastzellen vorkommen. Durch die Vorbehandlung mit Ribonuclease (BRACHET, 1959) wird die Spezifität der Färbung erbracht, indem "pyroninophile" Zellen sich im Gegensatz zu Knorpel- und Mastzellen nicht mehr rot darstellen. Die im Lymphknoten auftretenden Mastzellen lassen sich außerdem eindeutig durch ihre bei Mählylenblau-Färbung roten Granula (Metachromasie) ausschließen. Diese Kontrollen wurden von mir durchgeführt.

B. Untersuchungsergebnisse

1. Befunde an Lymphknoten und Peyerschen Platten

Um die histologischen Befunde der Lymphknoten und Peyerschen Platten in tabellarischer Form zusammenfassen zu können, werden die wichtigsten Merkmale des lymphoretikulären Gewebes nach bestimmten Kriterien mit Ziffern bezeichnet. Dabei erfolgt eine getrennte Beurteilung der Strukturen und Zellen der Follikel (=FO= Primärknötchen oder Sekundärknötchen bzw. Keimzentren) und des extrafollikulären lymphoretikulären Gewebes (=LR). Ergänzend ist hier zu vermerken, daß die Beurteilung dieser Strukturen zugleich die Anwendung der Versilberung nach Gomori erforderlich macht, um die Gitterfaserverhältnisse berücksichtigen zu können. Dieser Teil der Untersuchungen ist Inhalt der Arbeit von KORDIAN (1973), worauf verwiesen werden kann.

In meiner Arbeit basiert die zusätzliche Einteilung der Befunde hauptsächlich auf den Ergebnissen der Darstel-

lung pyroninophiler Zellen mit der Methylgrün-Pyronin-Färbung.

Die Befunde in den untersuchten Lymphknoten (s. Tabellen auf Seiten 35 bis 37) werden wie folgt eingeteilt und bezeichnet.

FO (follikuläres Gewebe):

Die Ziffern vor dem Schrägstrich bedeuten:

- 0 = noch keine Primärknötchen
- 1 = einzelne Primärknötchen
- 2 = zahlreiche Primärknötchen
- 3 = einzelne Primärknötchen, einzelne Keimzentren
- 4 = zahlreiche Primärknötchen, einzelne oder zahlreiche Keimzentren

Erläuterungen:

Die untersuchten Lymphknoten weisen eine überwiegend deutlich ausgebildete, oft aber auch sehr schmale bindegewebige Kapsel sowie je nach Schnittführung mit der Kapsel verbundene Trabekel auf. Die kollagenen Fasern der Kapsel und Trabekel bilden das Stützgerüst, zwischen denen sich das Schwammwerk des spezifischen retikulären Bindegewebes ausspannt. Den Raum um die Trabekel und stellenweise auch unmittelbar unter der Kapsel nehmen die auffallend weiten, in der Regel "leeren" Sinusoide ein. In ihnen finden sich gelegentlich einzelne Retikulumzellen (s. Abb. 1), die mit dem bei Silberimprägnation sichtbaren Gitterfasernetz verhaftet sind. Entsprechend der endothelartigen Auskleidung der Sinusoide durch Retikulumzellen verdichtet sich dieses Fasernetz zum Rand der Sinusoide (KORDIAN, 1973).

Die ebenfalls sehr weiten afferenten Lymphgefäße weisen deutlich ausgebildete Klappen auf und ziehen gemeinsam mit Blutgefäßen im Hilusgebiet in den Lymphknoten ein. Den gleichen Aufbau zeigen die efferenten Lymphgefäße, die an die Randsinus Anschluß erhalten.

Zwischen den Sinusoiden spannt sich das lockere retikuläre Gewebe des Lymphknotenparenchyms aus. Es entspricht der Rinde und den Marksträngen anderer Tierarten und wird nach Lymphozytenbesiedlung als lymphoretikuläres Gewebe bezeichnet. In ihm sind nach ihrer Bildung die spezifischen Strukturen wie Primärknötchen und

Sekundärknötchen bzw. Keimzentren lokalisiert. In den noch nicht von Lymphozyten besiedelten Bezirken in Lymphknoten von Feten erscheint dieses Gewebe als locker angeordnetes, teilweise noch undifferenziertes "Schwammwerk" aus teils sternförmigen, teils spin-deligen, netzartig untereinander verbundenen Retiku-lumzellen mit runden, hellen, schwach basophilen Ker-nen ohne deutliches Kernkörperchen.

ad 0: In den untersuchten Lymphknoten sind häufig nur zentral und hilusnah diffuse oder herdförmige Ansamm-lungen von Lymphozyten festzustellen.

ad 1: Während der Ausreifung des Lymphknotenparen-chyms verdichten sich die diffusen oder herdförmigen Lymphozytenansammlungen stellenweise und bilden an-fangs einige wenige teils runde (s. Abb. 1), teils ovale (s. Abb. 2) Primärknötchen, die reichlich von Kapillaren vaskularisiert sind (s. Abb. 2). Als Charakteristikum kann die spezifische periphere Verdichtung der argyro-philten Fasern in den Follikeln herangezogen werden (KORDIAN, 1973).

ad 2: Die Ziffer 2 wird herangezogen, wenn größere Be-zirke des retikulären Gewebes von Lymphozyten besetzt sind und sich in ihrem Bereich zahlreiche Primärknöt-chen gebildet haben.

ad 3: Diese Bezeichnung wird für Lymphknoten benutzt, die neben wenigen Primärknötchen (Ziffer 1) einzelne Knötchen mit Reaktionszentren (s. Abb. 3 bis 5) aufweisen. Reaktions- oder Keimzentren heben sich in der Methylgrün-Pyronin-Färbung deutlich durch ihren reichlichen Gehalt pyroninophiler Zellen ab, die auf Seite 31 gesondert be-schrieben werden.

ad 4: Es handelt sich hierbei um Lymphknoten mit zahl-reichen Follikeln (s. Ziffer 2), in denen einzelne oder zahlreiche Reaktionszentren zu erkennen sind.

Die Reaktionszentren sind ebenfalls reichlich von Kapil-laren versorgt (s. Abb. 3, 4, 6 und 7).

Die Ziffern hinter dem Schrägstrich bedeuten:

- 0 = keine pyroninophilen Zellen innerhalb von Primär-knötchen
- 1 = einzelne pyroninophile Zellen innerhalb von "Primär-knötchen"
- 2 = zahlreiche pyroninophile Zellen innerhalb von "Sekundärknötchen"

Erläuterungen

ad 0 : In den Lymphknoten mit dieser Kennzeichnung sind in den einzelnen oder zahlreichen Primärknötchen keine "pyroninophilen" Zellen zu erkennen. Hierbei werden Zellen mit schwach rötlichem Schimmer im Bereich der Zytoplasmaleiber nicht zu den "Pyroninophilen" gerechnet (s. Abb. 1). Es handelt sich um Retikulumzellen, die gelegentlich - wahrscheinlich besonders in Mitosenähe - eine schwache, "falsch-positive" Reaktion zeigen. In der Regel weisen Retikulumzellen ebenso wie die Lymphozyten keine Pyroninophilie auf.

ad 1 : In den Lymphknoten mit dieser Bezeichnung treten in einzelnen oder zahlreichen Follikeln Zellen auf, die einen großen, runden, mit Methylgrün schwach anfärbbaren Kern mit einem oder mehreren stark pyroninophilen Kernkörperchen aufweisen; ihr Zytoplasmaleib enthält kräftig pyroninophile Substanzen als Granula oder Schollen (s. Abb. 2). Es handelt sich um Zellen, die den Germinoblasten (oder Lymphoblasten) der Reaktionszentren entsprechen. Im Unterschied zu jenen in Reaktionszentren liegen die pyroninophilen Zellen der hier behandelten Gruppe in geringerer, teilweise auch schon in reichlicher Anzahl unregelmäßig zwischen den Lymphozyten des Primärknötchens verstreut, ohne bereits ein deutlich abgesetztes "Zentrum" zu bilden.

Zellen mit Mitosen werden trotz ihres kräftig roten Farbtönen nicht den "Pyroninophilen" im Sinne Antikörper bildender Zellen zugeordnet (s. Abb. 2 bis 6 sowie 8, 10 und 11). Ihr erheblicher Ribonucleinsäuregehalt dürfte mit einer "unspezifisch gesteigerten" Stoffwechsellage zu erklären sein. Offensichtlich weisen auch Retikulumzellen im Stadium der Mitose eine solche "Pyroninophilie" auf. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß sich aus dem Mitosestadium eine immunkompetente Zelle entwickelt.

ad 2 : Ein reichlicher Gehalt an pyroninophilen Germinoblasten wird in Keimzentren bzw. Reaktionszentren beobachtet. Sie sind durch ihren kräftig rot gefärbten Zytoplasmaleib und durch die ebenso pyroninophilen großen Kernkörperchen, die in der Schnittebene des Kernes einzeln oder zu mehreren zu erkennen sind, besonders auffallend (s. Abb. 3 bis 7 sowie 13 und 14).

Keimzentren treten in der Mitte der Knötchen auf und sind dann von einem dichten Lymphozytenwall umgeben (Sekundärknötchen, s. Abb. 3).

Teilweise sitzt ihnen ein solcher Lymphozytenwall auch nur seitlich kappenförmig auf (s. Abb. 5). In anderen Fällen treten die nach außen deutlich abgesetzten Germinalblastenherde ohne periphere Lymphozytenansammlungen inmitten des nur locker lymphozytär besiedelten retikulären Gewebes hervor (s. Abb. 14). Sie werden von THORBECKE (1959) als "bare centers" und entsprechend von LENNERT (1961) als "nackte Keimzentren" bezeichnet. Gelegentlich werden solche Reaktionszentren sogar inmitten noch nicht von Lymphozyten besiedelter Bezirke des retikulären Gewebes gefunden. Einzelne Lymphknoten enthalten ausschließlich typische Sekundärknötchen, andere ausschließlich oder überwiegend "bare centers".

LR (lymphoretikuläres Gewebe):

Für die Beurteilung des extrafollikulären retikulären oder lymphoretikulären Gewebes wird insbesondere berücksichtigt, daß entweder keine pyroninophilen Zellen auftreten oder solche in verschiedenen Entwicklungsstadien bis zu reifen Plasmazellen beobachtet werden können. Daraus ergibt sich folgender Beurteilungsschlüssel:

- 0 = keine pyroninophilen Zellen
- +
- ++ = zahlreiche Übergangszellen und einzelne pyroninophile Proplasmaozyten
- +++ = zahlreiche Übergangszellen und zahlreiche Proplasmaozyten
- Pz = neben Übergangszellen und Proplasmaozyten treten zusätzlich Plasmazellen auf

Erläuterungen

ad 0 : Die Bezeichnung 0 wird für Lymphknoten benutzt, die in ihrem retikulären Gewebe keine pyroninophilen Zellen besitzen.

Nicht zu den pyroninophilen Zellen in diesem Sinne sind die Zellelemente der myelopoetischen Herde zu rechnen, (s. Abb. 12). Die Myeloblasten enthalten entsprechend ihrer Aktivität pyroninophile Substanzen, da sie auf Grund

ihrer starken Teilungs- und Wachstumsrate einen hohen Gehalt an Ribonucleinsäuren im Zytoplasma der Zelleiber aufweisen.

ad + : Lymphknoten mit dieser Bezeichnung zeigen im retikulären Gewebe Einzelzellen oder Zellgruppen aus pyroninophilen Übergangszellen (FAGRAEUS, 1948 a u. b). Sie erscheinen im histologischen Schnitt als große, runde Zellen mit einem vielfach einseitig angehäuften, teilweise schollig angeordneten, kräftig pyroninophilen Zytoplasma, in dem bisweilen feine Vakuolen auffallen. Der Kern ist in der Regel plump oval geformt, nur schwach mit Methylgrün angefärbt und enthält einen, seltener zwei große, kräftig pyroninophil gefärbte Kernkörperchen (s. Abb. 7 bis 9 und 13).

Die Übergangszellen werden häufig auch als Plasmoblasten oder gemeinsam mit den Germinoblasten als Hämozytoblasten (FAGRAEUS, 1960) bezeichnet. Sie besitzen eine so große Ähnlichkeit mit den Germinoblasten der Keimzentren, daß sie nur auf Grund ihrer Lage im retikulären Gewebe von diesen zu unterscheiden sind.

Anlaß zu Verwechslungen könnten die häufig im retikulären Gewebe auftretenden Makrophagen geben. Sie zeigen jedoch einen größeren, meist unregelmäßiger geformten, blasser pyroninophil angefärbten Zytoplasmaleib als Übergangszellen. Ihr Kern ist teils rund bis oval, teils auch länglich geformt und liegt häufig an einem Zellrand. Er ist ebenfalls mit Methylgrün nur schwach angefärbt, weist aber seltener und dann auch nur kleine undeutlichere Kernkörperchen auf (s. Abb. 13 und 14).

ad ++ u. +++ : Diese Bezeichnungen fasse ich hier zusammen, da sie sich nur in der Anzahl der neu hinzutretenden Proplasmaozyten unterscheiden. Bei den Proplasmaozyten handelt es sich um reifere Stadien der pyroninophilen Zellen. Sie bilden das Bindeglied zwischen Übergangs- und Plasmazellen.

Daher besitzen die Proplasmaozyten auch Ähnlichkeit mit beiden Zellarten. Sie besitzen einen kleineren Kern als die Übergangszellen, in dem sich schon andeutungsweise Chromatinverdichtungen abzeichnen; er nimmt allmählich seine exzentrische Lage ein. Der oder die Nukleoli werden kleiner und treten nicht mehr so stark pyroninophil her-

vor. Der Zytoplasmasaum wird breiter und enthält gut sichtbare pyroninophile Schollen (s. Abb. 2 und 9 bis 11).

ad Pz : Die reife Zelle ist die morphologisch außerordentlich typische Plasmazelle. Die überwiegend ovoiden, gelegentlich aber auch runden oder polyedrischen Zellen zeigen einen gut ausgebildeten, stark pyroninophil gefärbten Zytoplasmaleib mit einem neben dem Kern gelegenen Hof, der sog. juxta-nukleären Aufhellung. Der Kern erhält die typische Struktur seines Chromatingerüstes, das sich als in regelmäßigen Abständen an der Kernwand aufgereihte Chromatinbrocken darstellt - die sog. "Radspeichenstruktur" (s. Abb. 10). Die Kernkörperchen werden sehr klein und sind nur noch selten sichtbar.

Peyersche Platten

Die Peyerschen Platten des Dünndarmes (vornehmlich im Ileum) werden nach denselben Gesichtspunkten untersucht und beurteilt, d.h. nach dem Auftreten von Primärknötchen in geringer oder reichlicher Anzahl und nach dem Vorhandensein pyroninophiler Zellen in bzw. außerhalb der Primärknötchen. In einer Reihe von Fällen waren in den histologisch untersuchten Darmabschnitten keine lymphoretikulären Bildungen vorhanden oder getroffen.

Histologische Befunde⁴⁾

Versuch ¹⁾	Ferkel Nr. 1)	Behandlung ¹⁾²⁾	Laparotomie Alter ¹⁾	Sectio caesarea Alter ¹⁾	Agglutinationsprobe ³⁾ Wachstumsprobe ³⁾	Histologische Befunde ⁴⁾											
						Bug-Lymphknoten				Mesent. - Lymphkn.		Darmbein- Lymphknoten				Peyersche- Platten	
						rechts ⁵⁾		links				rechts ⁵⁾		links			
						FO	LR	FO	LR	FO	LR	FO	LR	FO	LR	FO	LR
GRUPPE I: unbehandelt bzw. physiol. Kochsalzlösung i.m. oder in die Amnionhöhle (Kontrolltiere)																	
XVII	4	N li	73	79	-/-	0/0	0	---	---	0/0	0	0/0	0	---	---	---	---
XVIII	3	N li	76	82	-/-	0/0	0	---	---	0/0	0	---	---	---	---	---	---
IX	2	N	73	94	-/-	0/0	0			1/0	0	0/0	0			---	---
IX	7	N	73	94	-/-	0/0	0			0/0	0	0/0	0			---	---
XVI	3	N li	90	96	-/-	0/0	0	0/0	0	1/0	0	0/0	0	0/0	0	1/0	0
XVI	5	N li	90	96	-/-	0/0	0	0/0	0	1/0	0	0/0	0	0/0	0	1/0	0
VIII	1			98	-/-	0/0	0			0/0	0	0/0	0			1/0	0
VIII	2			98	-/-	0/0	0			0/0	0	0/0	0			---	---
XII	4	N re	73	102	-/-	0/0	0	0/0	0	1/1	0	1/0	0	0/0	0	2/0	0
VII	1			104	-/-	0/0	0			1/0	0	0/0	0			1/0	0
XV	1	N li	81	109	-/-	0/0	0	0/0	0	1/1	0	1/0	0	1/0	0	2/1	0
XV	2	N li	81	109	-/-	0/0	0	0/0	0	1/1	0	0/0	0	0/0	0	1/0	0
XV	3	N li	81	109	-/-	0/0	0	0/0	0	1/0	0	0/0	0	0/0	0	1/0	0
C	1			110	-/-	0/0	0	0/0	0	1/0	0	1/1	+	1/0	0	1/0	0
C	2			110	-/-	1/0	0	0/0	0	0/0	0	---	---	1/0	0	1/0	0
C	3			110	-/-	0/0	0	0/0	0	1/0	0	0/0	0	0/0	0	1/0	0
C	4			110	-/-	0/0	0	0/0	0	4/2	0	0/0	0	3/2	0	2/0	0
C	5			110	-/-	0/0	0	0/0	0	0/0	0	0/0	0	0/0	0	1/0	0
C	6			110	-/-	0/0	0	0/0	0	3/2	0	0/0	0	1/1	+	2/1	0
C	7			110	-/-	0/0	0	0/0	0	1/0	0	1/0	0	0/0	0	---	---
XIII	5	N re	84	111	-/-	0/0	0	0/0	0	1/1	+	1/1	+	1/0	+	1/0	++
D	1			111	-/-	0/0	0	0/0	0	1/0	0	1/0	0	1/0	0	2/0	0
D	3			111	-/-	1/0	0	1/0	0	2/1	0	1/0	0	---	---	2/0	0
D	4			111	-/-	0/0	0	0/0	0	4/2	0	1/0	0	1/0	0	2/1	0
D	5			111	-/-	0/0	0	0/0	0	1/0	0	1/0	0	1/0	0	2/1	0
D	6			111	-/-	1/0	0	1/0	0	1/0	0	0/0	0	1/0	0	1/0	0
D	7			111	-/-	0/0	0	0/0	0	1/0	0	1/0	0	1/0	0	2/0	0
D	8			111	-/-	0/0	0	1/0	0	3/2	0	1/0	0	1/0	0	2/0	0
D	9			111	-/-	0/0	0	---	---	1/0	0	0/0	0	0/0	0	2/0	0
D	11			111	-/-	0/0	0	1/0	0	1/0	0	0/0	0	0/0	0	1/0	0

1) siehe Versuchsanordnungen Seiten 24 bis 26

2) E = Eryso
R = Rotlaufadsorbat
N = physiologische Kochsalzlösung
re = rechts
li = links
rl = rechts und links
am = Amnionhöhle

3) siehe WELLMANN u. Mitarb. (1972 b u. c)

4) Erläuterungen der Ziffern und Zeichen siehe Seiten 28 bis 34

5) oder nur ein Lymphknoten untersucht

Versuch 1)	Ferkel Nr. 1)	Behandlung 1)2)	Laparotomie Alter 1)	Sectio caesarea Alter 1)	Agglutinationsprobe 3) Wachstumsprobe 3)	Histologische Befunde 4)											
						Bug-Lymphknoten				Mesent. - Lymphkn.		Darmbein- Lymphknoten				Peyersche- Platten	
						rechts 5)		links		FO	LR	rechts 5)		links		FO	LR
						FO	LR	FO	LR			FO	LR	FO	LR		
GRUPPE 1: Fortsetzung																	
E	1			111	-/-	0/0	0	0/0	0	1/0	0	0/0	0	0/0	0	2/0	0
E	2			111	-/-	0/0	0	0/0	0	0/0	0	0/0	0	0/0	0	1/0	0
E	3			111	-/-	0/0	0	0/0	0	0/0	0	0/0	0	0/0	0	1/0	0
E	4			111	-/-	0/0	0	0/0	0	1/0	0	0/0	0	0/0	0	2/0	0
E	5			111	-/-	0/0	0	0/0	0	---	---	0/0	0	0/0	0	1/0	0
E	6			111	-/-	0/0	0	0/0	0	0/0	0	---	---	0/0	0	1/0	0
E	7			111	-/-	0/0	0	0/0	0	1/0	0	0/0	0	0/0	0	1/0	0
E	8			111	-/-	0/0	0	0/0	0	1/0	0	0/0	0	0/0	0	1/0	0
V	3			112	-/-	0/0				0/0	0	---	---			1/0	0
VI	1			112	-/-	0/0	0			1/0	0	0/0	0			2/0	0
XIX	1	N li	106	112	-/-	0/0	0	0/0	0	1/0	0	0/0	+	3/2	+	1/0	0
XXIII	1	N am	91	112	-/-	1/0	0	0/0	0	2/0	0	1/0	0	0/0	0	2/0	0
XXIII	3			112	-/-	0/0	0	0/0	0	2/0	0	0/0	0	0/0	0	2/0	0
XXIII	6	N am	91	112	-/-	0/0	0	1/0	0	1/0	0	1/0	0	0/0	0	1/0	0
A	1			112	-/-	0/0	0			1/0	0	0/0	0			1/0	0
A	2			112	-/-	0/0	0			0/0	0	0/0	0			2/0	0
A	3			112	-/-	0/0	0			0/0	0	0/0	0			2/0	0
A	4			112	-/-	---	---			---	---	0/0	0			2/0	0
A	5			112	-/-	0/0	0			0/0	0	0/0	0			2/0	0
A	6			112	-/-	0/0	0			1/0	0	0/0	0			1/0	0
B	1			112	-/-	0/0	0			1/0	0	1/0	0			1/0	0
B	2			112	-/-	0/0	0			1/0	0	0/0	0			1/0	0
B	3			112	-/-	0/0	0			2/1	0	0/0	0			2/0	0

GRUPPE 2: serologisch negativ 21 Tage

VIII	3	E	77	98	-/-	0/0	+			0/0	+	0/0	0			---	---
VIII	7	R	77	98	-/-	0/0	0			1/1	Pz	1/1	Pz			1/0	0
VIII	8	R	77	98	-/-	0/0	0			1/0	0	1/1	+			1/0	0
XII	3	R re	73	102	-/-	0/0	0	1/0	+	1/0	+	4/2	Pz	1/1	+	2/1	+++
XII	6	E re	73	102	-/-	1/1	++	1/1	+	1/1	+	4/2	Pz	4/2	++	1/1	+
XII	7	E re	73	102	-/-	0/0	0	1/1	+	3/2	+	---	---	3/2	++	2/1	+
X	1	R li	60	112	-/-	1/1	+			4/2	+	1/1	Pz			1/1	++

GRUPPE 3: serologisch schwach positiv 21 Tage

IX	10	R	73	94	-/(+)	0/0	0			0/0	0	1/1	++			---	---
VIII	4	E	77	98	-/(+)	0/0	+			0/0	0	1/1	++			1/0	0
XII	5	E r1	73	102	-/(+)	0/0	0	0/0	0	1/0	0	1/0	Pz	4/2	++	1/1	0
VII	4	E	75	104	(+)/-	0/0	0			1/1	0	0/0	+			---	---
XVIII	2	R li	76	106	(+)/(+)	0/0	0	0/0	0	4/2	++	1/1	+++	3/2	+++	2/1	0

Histologische Befunde ⁴⁾

Versuch 1)	Ferkel Nr. 1)	Behandlung 1) 2)	Laparotomie Alter 1)	Sectio caesarea Alter 1)	Agglutinationsprobe 3) Wachstumsprobe 3)	Histologische Befunde 4)													
						Bug-Lymphknoten				Mesent. - Lymphkn.		Darmbein- Lymphknoten				Peyersche- Platten			
						rechts 5)		links				rechts 5)		links					
						FO	LR	FO	LR	FO	LR	FO	LR	FO	LR	FO	LR		
GRUPPE 4: serologisch positiv $\approx$ 21 Tage																			
IX	3	R	73	94	+/++	0/0	0			0/0	0	1/0	0					---	---
IX	4	R	73	94	+/++	---	---			0/0	0	1/1	+					1/1	+
IX	5	R	73	94	++/++	0/0	0			1/0	0	---	---					1/0	0
IX	6	R	73	94	-/+	---	---			1/0	0	0/0	0					---	---
IX	11	R	73	94	+/++	0/0	0			1/1	+	1/1	0					---	---
IX	12	R	73	94	++/++	0/0	0			0/0	0	3/2	Pz					1/0	0
VIII	5	E	77	98	-/+	1/1	++			1/1	+	---	---					1/1	+
VIII	6	R	77	98	+/++	0/0	+			1/1	+	4/2	Pz					1/1	+
VIII	9	R	77	98	-/+	0/0	+			1/0	0	1/0	0					1/0	0
VIII	10	R	77	98	-/+	0/0	0			0/0	0	1/1	Pz					1/0	0
XII	1	R li	73	102	(+)/++	0/0	+	0/0	+	1/1	+	4/2	Pz	3/2	++			2/1	+
VII	5	E	75	104	-/+	0/0	+			1/1	++	3/2	+++					---	---
XVIII	1	R li	76	106	(+)/++	0/0	0	0/0	0	0/0	0	3/2	+++	4/2	Pz			2/1	0
XV	4	R li	81	109	(+)/++	0/0	0	1/0	0	1/1	0	0/0	0	1/1	Pz			2/1	0
XV	5	R li	81	109	(+)/++	0/0	0	0/0	0	1/0	0	1/0	0	1/1	Pz			2/1	0
XIII	1	R re	84	111	+/++	0/0	0	0/0	0	3/2	+	3/2	Pz	3/2	+			1/0	0
XIII	2	R re	84	111	(+)/++	0/0	0	0/0	+	2/1	+	4/2	++	0/0	0			1/0	0
XIII	3	E re	84	111	(+)/++	0/0	0	0/0	0	1/1	++	3/2	Pz	1/1	+			1/0	0

GRUPPE 5: "6-Tage-Versuche"

XVII	7	R li	73	79	-/-	0/0	0	0/0	0	0/0	0	0/0	0	0/0	+++	---	---
XVIII	4	R li	76	82	-/-	0/0	++	1/1	++	0/0	++	0/0	+	---	---	---	---
XVIII	5	R li	76	82	-/-	---	---	---	---	0/0	0	1/0	0	3/2	Pz	1/0	0
XVI	6	R li	90	96	-/-	0/0	0	0/0	0	0/0	+	1/1	+	1/1	++	1/0	0
XVI	8	R li	90	96	-/-	0/0	0	0/0	0	2/0	0	1/0	0	2/1	+	---	---
XVI	9	R li	90	96	-/-	0/0	0	0/0	+	1/0	+	1/1	+	2/0	0	1/0	0
XIX	2	R li	106	112	-/-	0/0	0	0/0	0	2/0	0	1/0	0	0/0	+	1/0	0
XIX	3	R li	106	112	-/-	0/0	0	0/0	0	1/0	0	0/0	0	4/2	Pz	1/0	0
XIX	4	R li	106	112	-/-	0/0	0	0/0	0	2/0	0	1/0	0	2/1	0	2/0	0
XIX	5	R li	106	112	-/-	0/0	0	0/0	0	1/0	0	0/0	0	1/1	+	1/0	0

GRUPPE 6: "Amnionversuche"

XXIII	2	R am	91	112	-/-	0/0	0	0/0	0	1/0	0	1/0	0	0/0	0	1/0	0
XXIII	4	R am	91	112	-/-	0/0	0	0/0	0	1/1	+	0/0	0	0/0	0	2/1	+
XXIII	5	R am	91	112	-/-	0/0	+	0/0	0	1/1	++	1/1	+	0/0	+	2/1	++
XXIII	7	R am	91	112	-/-	0/0	0	0/0	+	1/0	0	1/0	0	1/0	0	2/0	0
XXIII	8	R am	91	112	-/-	0/0	0	0/0	0	1/1	+	0/0	0	1/1	++	1/1	+

2. Befunde in Thymus und Milz

Der Thymus des jüngsten untersuchten Feten im Alter von 79 Tagen zeigt bereits eine scheinbare Gliederung in Läppchen und ist von einer zarten Bindegewebskapsel umgeben. Jedes Läppchen läßt ein lymphozytenfreies bzw. -armes helles Mark und eine lymphozytenreiche dunkle Rinde erkennen. Die Grenze zwischen Mark und Rinde ist mehr oder weniger scharf. Beide Zonen werden von zahlreichen Kapillaren versorgt.

In dem aus Retikulumzellen aufgebauten Mark treten regelmäßig zwiebelschalenförmig strukturierte Hassalsche Körperchen auf. Gelegentlich liegen ein oder zwei große Retikulumzellen mit geblähten Kernen im Mark, aus denen die Hassalschen Körperchen hervorgehen. In größeren Hassalschen Körperchen finden sich nicht selten basophil gefärbte Körnchen, die Reste von nach Karyorrhexis zugrunde gegangenen Kernen darstellen.

In der Rinde sind die Zytoplasmaleiber der Retikulumzellen durch die dichtgedrängt zwischen ihnen liegenden Lymphozyten verdeckt.

Bei der Methylgrün-Pyronin-Färbung erweist sich die im übrigen unauffällige Rinde als von einzelnen Lymphoblasten mit schmalen pyroninophilen Plasmaleib durchsetzt. Diese Zellen ähneln den Hämocytoblasten von FAGRAEUS (1960). Außerdem wird vornehmlich die marknahe Rinde von pyroninophilen jugendlichen eosinophilen Leukozyten mit runden bis nierenförmigen Kernen locker durchsetzt. In der Markzone fallen in den geblähten Kernen der aus wenigen großen Retikulumzellen bestehenden Hassalschen Körperchen große, stark pyroninophile Nukleoli auf.

Die hier kurz beschriebenen Thymusbefunde lassen bei Verwendung der angegebenen Färbungen bis zur Geburtsreife keine Änderungen erkennen. Ebenso bestehen zwischen den unbehandelten Kontrolltieren und den mit Rotlaufantigen behandelten Versuchstieren keine Unterschiede im Aufbau und in der Zellzusammensetzung dieses Organs.

Schon bei 79 Tage alten Schweinefeten (den jüngsten untersuchten Tieren) besitzt die Milz eine gut ausgebildete bindegewebige Kapsel mit einzelnen glatten Muskelfasern; zusammen mit den von ihr in das Innere ziehenden Trabekeln bildet sie das Stützgerüst, zwischen dem sich ähnlich wie

im Lymphknoten das Parenchym, dessen Grundgerüst von einem retikulären Gewebe gebildet wird, ausspannt.

Zu diesem Zeitpunkt wird das Parenchym von "Blasten" beherrscht, die in der Methylgrün-Pyronin-Färbung überwiegend einen, ab und an auch zwei große, kräftig pyroninophile Nukleoli aufweisen. Es handelt sich um Myelo-, Erythro- und Lymphoblasten. Daneben finden sich reichlich blaß pyroninophile Megakaryozyten. Aus zwei Zellagen bestehende periarterielle Retikulumzelmäntel weisen auf eine beginnende Differenzierung der weißen Pulpa hin. Lymphozyten sind diffus im retikulären Gewebe ausgebreitet.

Um den 100. Tag wandern erste große Lymphozyten in den nun schon teilweise vierschichtigen Retikulumzelmantel ein. Die "Blasten" besiedeln mehr und mehr ausgedehntere Bezirke.

Die Milz geburtsreifer (110 bis 112 Tage alter) Feten zeigt "Primärknötchen" aus etwa 10 Schichten die "Zentralarterien" umgebenden Retikulumzellen, die von großen Lymphozyten und einzelnen Lymphoblasten durchsetzt werden. Das jetzt zusammenhängende Bezirke bildende retikuläre Gewebe enthält reichlich Erythrozyten. Die "Pyroninophilie" der Myelo- und Erythropoese beschränkt sich auf herdförmig ausgedehnte, mehr oder weniger zusammenhängende Gebiete. Sie liegen unter der Kapsel, entlang der Trabekel sowie um das erythrozytenreiche retikuläre Gewebe und die "Primärknötchen"; es sind Areale, die den "Sinusoiden" entsprechen.

Es bestehen gleichfalls keine Unterschiede im Aufbau und in der Zellzusammensetzung dieses Organes zwischen den unbehandelten Kontrolltieren und den mit Rotlaufantigen geimpften Versuchstieren der gleichen Altersstufen.

3. Pathologisch-anatomische und histologische Untersuchungen an den anderen Organen

Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung wurde das Hauptaugenmerk auf mögliche Veränderungen an den inneren Organen gelegt, um auszuschließen, daß unbeabsichtigte Beeinflussungen die immunologischen Reaktionen gestört haben könnten. Die makroskopisch bei allen Feten unauffälligen Organe (s. Kapitel III, A. 3) waren auch histologisch ohne pathologischen Befund. Die ebenfalls angewandte

Methylgrün-Pyronin-Färbung erbrachte keinen Anhaltspunkt für etwa in anderen Organen abgelaufene oder stattfindende Immunreaktionen, so daß die Untersuchungsbefunde in den Lymphknoten als Folge der Impfung angesehen werden können.

IV. BESPRECHUNG

Im Sinne von FAGRAEUS (1948 a und b), EHRICH u. Mitarb. (1949), HARRIS u. HARRIS (1949), HANNA (1965) und LETTERER (1969) kann die durch Methylgrün-Pyronin-Färbung darstellbare Pyroninophilie im Zytoplasma immunkompetenter Zellen als morphologisches Substrat einer Antikörpersynthese bewertet werden, wenn ein entsprechendes Antigen auf den Organismus eingewirkt hat (s. auch Kapitel III. A. 4).

Ein besonders deutlicher Unterschied der mit dieser Färbung erzielbaren Ergebnisse ist zu erwarten, wenn lymphoretikuläre Gewebe von mit Antigen behandelten und zur Antikörperbildung befähigten Feten verglichen werden mit lymphoretikulären Geweben von gleichalten Feten, die noch nie mit einem Antigen in Berührung kamen.

Die Zellen, die nach Antigeneinwirkung Pyroninophilie aufweisen können, sind in den Kapiteln II. A. 6 und II. A. 7 sowie III. B. 1. beschrieben und in den Abbildungen 1 - 14 dargestellt worden. Hierauf wird verwiesen.

In der Tabelle auf Seiten 35 bis 37 sind die Befunde in den Lymphknoten und Peyerschen Platten mit den im Kapitel III. B. 1. erklärten Bezeichnungen eingetragen. Die Gruppe 1 enthält die Kontrolltiere. Die mit Rotlaufantigen behandelten Versuchstiere sind je nach Ausfall der serologischen Untersuchungen den Gruppen 2, 3 und 4 zugeordnet. Mit einer Ausnahme wurde bei diesen Tieren ein zeitlicher Abstand von 21 bis 29 Tagen zwischen Antigenbehandlung und Schnittentbindung eingehalten. Die Gruppe 5 enthält Versuchstiere, bei denen zwischen Antigenverabreichung und Erfolgskontrolle nur ein Abstand von 6 Tagen lag. In der Gruppe 6 schließlich sind Feten aufgeführt, denen das Antigen über die Amnionflüssigkeit zugeführt wurde. Innerhalb der Gruppen sind die Feten nach ihrem Alter geordnet. Die nachfolgende Besprechung orientiert sich an dieser Tabelle.

Die Kontrolltiergruppe umfaßt 53 Feten, die teils unbehandelt blieben, teils physiologische Kochsalzlösung i. m. erhielten. In den Buglymphknoten dieser Feten treten in 7 Fällen einzelne Primärknötchen ohne pyroninophile Zellen auf, davon 2 mal in beiden Buglymphknoten. Es handelt sich um 110 bis 112 Tage alte Tiere. Bei jüngeren Feten treten in den Buglymphknoten Lymphozyten nur als diffuse oder herdförmige Ansammlungen auf, ohne die Struktur von Follikeln anzunehmen.

Die Mesenteriallymphknoten sind bei unbehandelten Tieren aus Gründen, die im folgenden angesprochen werden, in der Regel am weitesten entwickelt. Viele von ihnen weisen wenigstens einige, gelegentlich auch schon zahlreiche Primärknötchen auf. In 10 Fällen sind pyroninophile Zellen vorhanden, davon 6 mal in den Primärknötchen und 4 mal in ausgesprochenen Keimzentren. Das jüngste Tier mit Germinoblasten war 102 Tage alt, der jüngste Fet mit Keimzentren 104 Tage. In einem Lymphknoten, der Primärfollikel mit einzelnen Germinoblasten enthält, sind außerdem einzelne Übergangszellen in das extrafollikuläre lymphoretikuläre Gewebe eingestreut.

Das Auftreten pyroninophiler Zellen in den Mesenteriallymphknoten dieser Kontrolltiere - insbesondere das Auftreten von Keimzentren bei 4 Feten aus 2 Würfen - kann möglicherweise auf "antigen-wirksame" Substanzen aus dem Fruchtwasser zurückgeführt werden. Hierfür spricht, daß in mehreren Fällen auch die untersuchten Peyerschen Platten mitreagiert haben. Es ist denkbar, daß bei der Untersuchung mehrerer Peyerscher Platten und mehrerer Mesenteriallymphknoten jedes Tieres oder bei der Anwendung von Serienschchnittverfahren, die angesichts des Umfanges des Untersuchungsmateriales nicht durchgeführt werden konnten, eine größere Übereinstimmung erzielt worden wäre und vielleicht auch mehr Fälle pyroninophile Zellen aufweisen würden.

Hinsichtlich der Möglichkeit von im Fruchtwasser enthaltenen Antigenen ist zu vermerken, daß es sich unter physiologischen Umständen nur um Substanzen handeln kann, die vom Fetus selber bzw. von seinen Eihäuten stammen und die nach den im Schrifttum besprochenen immunologischen Grundlagen an sich keine Antigen-Antikörper-Reaktion auslösen dürften. Jedoch ist auch denkbar, daß

sich totes Material wie abgeschilferte Epithelien der Eihäute oder Haut, Haare oder auch Epithelien des Verdauungstraktes, das sich als Mekonium im Darm wiederfindet, anders verhält. Solche aus Zellnekrosen stammenden Eiweiße könnten antigene Wirksamkeit besonders auf die in der Darmwand gelegenen Abwehrzentren, die Peyerschen Platten, und die regionären Lymphknoten des Darmes, die Mesenteriallymphknoten, besitzen.

Dieselben Vermutungen äußern WELLMANN u. Mitarb. (1972 b), da sie im Serum keimfrei geborener und kolostromfrei gehaltener Kontrollferkel Spuren eines Immunglobulins in immunoelektrophoretischen Untersuchungen nachweisen können.

Die medialen Darmbeinlymphknoten zeigen in 5 Fällen Pyroninophilie: in 2 Fällen in deutlich ausgeprägten Keimzentren, davon 1 mal zugleich mit Übergangszellen in beiden Darmbeinlymphknoten; in 3 Fällen mit Germinoblasten in den Primärfollikeln und Übergangszellen im extrafollikulären Pulpagewebe. Der jüngste dieser Feten war 110 Tage alt.

Ein Kontrolltier bedarf in diesem Zusammenhang einer besonderen Erwähnung. Es handelt sich um einen am 106. Tag mit physiologischer Kochsalzlösung "behandelten" Feten (XIX 1), der am 112. Tag geboren wurde. Die Darmbeinlymphknoten dieses Feten weisen pyroninophile Übergangszellen und zusätzlich im zur "Behandlung" regionären Lymphknoten gut ausgebildete Keimzentren auf. Es liegt nahe anzunehmen, daß bei der Injektion der Kochsalzlösung von der Injektionskanüle ein Stück Gewebe aus der Uteruswand ausgestanzt und in den Fetus verbracht wurde. Der Fet würde in einem solchen Fall gegen das mütterliche Gewebe sicherlich in dem beschriebenen Ausmaß reagieren.

Abgesehen von den vorstehend aufgeführten Ausnahmen erweisen sich die Lymphknoten der Kontrolltiere trotz der in einem Teil der Fälle bereits gebildeten Primärknötchen als praktisch frei von pyroninophilen Zellen.

In den Peyerschen Platten werden Primärfollikel bereits am 96. Tag beobachtet. 4 mal enthaltendie in reichlicher Anzahl vorhandenen Primärfollikel auch einzelne Germinoblasten (zuerst mit 109 Tagen). Außerdem finden sich bei einem Fet in der Umgebung der Primär-

follikel pyroninophile Proplasmaozyten. Die Beurteilung deckt sich mit der, die bei der Beschreibung der Befunde in den Mesenteriallymphknoten angegeben ist.

Die 23 Versuchstiere der Gruppen 3 und 4 fasse ich hier zusammen, da es sich um Feten handelt, die 21 bis 29 Tage nach der Einwirkzeit des Antigens serologisch nachweisbare Antikörper aufwiesen.

Im auffallenden Gegensatz zur Kontrolltiergruppe zeigen die medialen Darmbeinlymphknoten dieser Feten häufig Reaktionen, die nur auf die Antigenverabreichung zurückgeführt werden können. Diese Schlußfolgerung wird dadurch unterstützt, daß die regionären Lymphknoten der Körperseite, auf der die intramuskuläre Impfung erfolgte (im folgenden gilt diese Erklärung für "regionär"), in der Regel die weiter ausgebildeten Keimzentren und die reiferen, extrafollikulär gelegenen pyroninophilen Zellen aufweisen. Hierzu muß bemerkt werden, daß zu Beginn der Versuchsserie die Seite der Impfung nicht registriert und auch nur ein medialer Darmbein- und Buglymphknoten ohne Seitenangabe entnommen wurde.

Die Pyroninophilie tritt teilweise schon bei den jüngsten Feten auf, die bei der Impfung 73 und bei der Untersuchung 94 Tage alt waren. In 18 von 23 Fällen können pyroninophile Zellen in den medialen Darmbeinlymphknoten gefunden werden. Zehn Feten haben Keimzentren in diesen Lymphknoten gebildet, 3 darunter beiderseits. In einem dieser 3 Fälle (XII 1) erhielt der Fet auch eine "Rechts-Links-Injektion". Ein anderer gleichartig behandelter Fall (XII 5) zeigt in dem einen medialen Darmbeinlymphknoten Keimzentren und in dem von der Gegenseite Primärknötchen mit Germinoblasten sowie Plasmazellen.

Da die Feten zum Zeitpunkt der Injektion noch sehr klein waren und außerdem blind durch Uteruswand und Eihäute geimpft werden mußten, ist denkbar, daß eine intramuskuläre Injektion möglicherweise nicht streng an der Seite, sondern mehr zur Mitte der Lenden-Kreuzbeingegend, weiter kranial oder auch gar nicht erfolgte. Dieses würde unter anderem eine beiderseitige Reaktion bei nur "einseitiger Impfung" erklären.

In 10 Fällen treten Primärfollikel mit einzelnen Germinoblasten auf. In 5 dieser Fälle wurde nur ein Darmbeinlymphknoten untersucht.

Bei 2 Feten handelt es sich dabei um den der Impfseite zugehörigen Lymphknoten; der gegenseitige Lymphknoten ist hierbei reaktionslos. In weiteren 2 Fällen sind zugleich in den regionären und gegenüberliegenden Lymphknoten Keimzentren vorhanden. Der letzte Fall schließlich betrifft die oben bereits besprochenen Lymphknoten bei beiderseitiger Impfung.

Im extrafollikulären retikulären Gewebe finden sich bei 17 Feten pyroninophile Übergangszellen. Hierunter befinden sich 15 Fälle mit Proplasmaozyten, bei denen 10 mal auch einzelne reife Plasmazellen gefunden werden.

In 6 von 9 Fällen, in denen beide Darmbeinlymphknoten untersucht wurden, sind pyroninophile Zellen beidseitig vorhanden; in 2 Fällen Plasmazellen und in einem Fall Proplasmaozyten nur im regionären Lymphknoten. In allen Lymphknoten mit Proplasmaozyten bzw. Plasmazellen finden sich zugleich auch Keimzentren oder zumindest Primärknötchen mit einzelnen Germinoblasten.

In den Mesenteriallymphknoten von 11 dieser 23 Feten können pyroninophile Zellen gefunden werden; dabei stimmen diese Befunde bis auf einen mit denen der medialen Darmbeinlymphknoten überein. In 2 Fällen handelt es sich um Keimzentren, bei den übrigen 9 Fällen um Primärknötchen mit Germinoblasten. Bei 6 Tieren treten gleichzeitig einige Übergangszellen und bei 3 weiteren Tieren Übergangszellen und Proplasmaozyten auf.

Bei 9 Feten dieser Gruppe finden sich in den Peyer'schen Platten Primärfollikel mit Germinoblasten, 4 mal zusätzlich Übergangszellen. In 6 Fällen stimmt dies mit Befunden an den Mesenteriallymphknoten überein.

Die Buglymphknoten sind entwicklungsmäßig denen der Kontrolltiere vergleichbar und zeigen nur in 7 Fällen pyroninophile Zellen. Dabei handelt es sich mit einer Ausnahme lediglich um einzelne Übergangszellen im extrafollikulären Gewebe. Ein Lymphknoten enthält auch Proplasmaozyten. Er ist der einzige dieser Gruppe, bei dem sich die Lymphozyten zu Primärfollikeln mit einzelnen Germinoblasten anordnen. Grundsätzlich kann aus der Behandlung für diese Lymphknoten keine Stimulation abgeleitet werden, es sei denn, die Impfung ist versehentlich zu weit kranial erfolgt (s. o.).

Es kann nicht festgestellt werden, bei welchen Feten die Reaktion in den Mesenteriallymphknoten und Peyerschen Platten auf das verabreichte Antigen und bei welchen Feten sie möglicherweise auf die bereits im Zusammenhang mit der Kontrolltiergruppe besprochenen "antigen-wirksamen" Substanzen aus dem Darm hervorgerufen wurde.

Bei 4 Feten dieser Gruppe, die nach den histologischen Befunden in allen Lymphknoten als negativ bzw. nahezu negativ zu beurteilen sind, muß auf Grund der Titer im Serum daran gedacht werden, daß entsprechende Reaktionen in den nicht untersuchten Darmbein- oder anderen Lymphknoten stattgefunden haben können.

Bei der Versuchstiergruppe 2 handelt es sich um 7 Schweinefeten, die 21 bis 52 Tage nach der Impfung im Alter von 98 bis 112 Tagen untersucht wurden und serologisch negativ waren.

In den medialen Darmbeinlymphknoten ist kein auffälliger Unterschied zu den serologisch positiven Feten feststellbar. Bei 3 von 7 Versuchstieren können Keimzentren mit Proplasmozyten bzw. Plasmazellen gefunden werden. Ein Fall weist in beiden benachbarten Lymphknoten Keimzentren auf. Drei weitere Feten enthalten Primärfollikel mit Germinoblasten und zusätzlich 1 mal Übergangszellen und 2 mal Plasmazellen im retikulären Gewebe.

Die Mesenteriallymphknoten enthalten in 6 Fällen pyroninophile Zellen, davon 5 mal Germinoblasten in Follikeln, und zwar 3 mal in Primärknötchen sowie 2 mal in Keimzentren. Im retikulären Gewebe treten in 5 Fällen - einmal isoliert - Übergangszellen und in einem Fall Plasmazellen auf. Die Befunde in den Peyerschen Platten stimmen weitgehend mit diesen Lymphknotenbefunden überein.

In den Buglymphknoten finden sich wiederum die schwächsten Reaktionen, 4 mal treten Primärknötchen und Übergangszellen, einmal zusätzlich einzelne Proplasmozyten auf. Einmal sind lediglich Übergangszellen vorhanden.

Die morphologischen Befunde stehen im Widerspruch zu den serologischen Untersuchungsergebnissen. Es bieten sich die von WELLMANN u. Mitarb. (1972 c) gegebenen

Erklärungen an, wonach entweder die Immunantwort zu schwach gewesen ist, möglicherweise auf Grund eines noch nicht weit genug entwickelten immunologischen Systems, oder eine schwache Reaktion stattgefunden hat, deren Titer auf nicht mehr nachweisbare Werte gesunken ist. Gegen erstere Annahme sprechen die morphologischen Befunde (mit Ausnahme von zwei Feten), für die zweite Annahme sprechen Titerverlaufsuntersuchungen von WELLMANN u. Mitarb. (1972 c). Die auf Grund der negativ verlaufenen Serumuntersuchung ferner naheliegende Vermutung, bei dem am 60. Tag geimpften Tier könnte eine Immuntoleranz eingetreten sein, kann nach den morphologischen Befunden ausgeschlossen werden.

Eine Gruppe von 10 Feten (Gruppe 5) wurde zwischen dem 73. bis 106. Tag mit Rotlaufadsorbat geimpft und schon 6 Tage später, also zwischen dem 79. und 112. Tag, der Untersuchung zugeführt. Nach einer 6tägigen Einwirkzeit des Antigens fielen die serologischen Untersuchungen ausnahmslos negativ aus.

Nach dem histologischen Bild ist zumindest in 5 Fällen eine deutliche Reaktion festzustellen. Es treten in 2 regionären Darmbeinlymphknoten Keimzentren (82 und 112 Tage alt) und zusätzlich Plasmazellen auf; die gegenüberliegenden Lymphknoten zeigen keine (oder möglicherweise noch keine) Mitreaktion. In den regionären Lymphknoten des mit 79 Tagen jüngsten Versuchstieres finden sich in dem diffus von Lymphozyten durchsetzten retikulären Gewebe Proplasmazyten, alle übrigen Lymphknoten sind frei von pyroninophilen Zellen und Primärknötchen. Ein weiterer 96 Tage alter Fet enthält in den Darmbeinlymphknoten Primärfollikel mit einzelnen Germinoblasten und zusätzlich Proplasmazyten.

Im letzten Fall dieser Gruppe enthalten beide Buglymphknoten und der Mesenteriallymphknoten Übergangszellen und Proplasmazyten. Die Befunde in den Buglymphknoten legen den Schluß nahe, daß der Impfstoff nicht in der Leisten-Kreuzbein-Gegend, sondern weiter kranial verabreicht wurde.

Nach den von FAGRAEUS (1948), EHRICH u. Mitarb. (1949), HARRIS u. HARRIS (1949) u. a. mitgeteilten Untersuchungen sollen Plasmazellen nach 5 bis 6 Tagen sowie eine ausgeprägte Pyroninophilie schon nach 2 bis 3

Tagen im regionären Lymphknoten auftreten. Zum gleichen Zeitpunkt treten humorale Antikörper auf. Es ist zu bemerken, daß diese Ergebnisse von erwachsenen Tieren stammen und nicht von Feten.

Da das immunologische System ungeborener und neugeborener Organismen noch nicht voll ausgebildet ist, dürfte außer mit einer dem Entwicklungsgrad entsprechend geringeren Reaktion zusätzlich mit einem gegenüber ausgewachsenen Organismen verzögerten Eintritt einer Immunantwort zu rechnen sein. Es ist anzunehmen, daß Plasmazellen und ihre Vorstufen sowie Germinoblasten bei einem Feten verzögert gebildet werden und entsprechend später auftreten.

Aus diesen Gegebenheiten könnte der Gegensatz zwischen den Ergebnissen der serologischen und der morphologischen Untersuchungen erklärt werden.

Auf Grund der geringeren Immunantwort könnten möglicherweise auch gebildete Antikörper von Impfantigenen neutralisiert werden und so nicht mehr nachweisbar sein. Zu einem späteren Zeitpunkt nach der Impfung, wenn entsprechend dem X-Y-Z-Schema von SERCARZ u. Mitarb. (1967) genügend Z-Zellen gebildet worden sind und die 19 S-Antikörper zu einer Verstärkung der Reaktion führen, werden Antikörper im Überschuß gebildet und damit serologisch erfaßbar.

Bei der Gruppe 6 handelt es sich um 5 Feten, die am 112. Tag, 21 Tage nach Verabreichung von Rotlaufadsorbat in die Amnionhöhle, serologisch negativ waren.

Histologisch fallen bei der Methylgrün-Pyronin-Färbung in den Peyerschen Platten dreier Feten Primärknötchen mit Germinoblasten und zusätzlich Übergangszellen und einmal einzelne Proplasmozyten in deren Umgebung auf; die regionären Lymphknoten - Mesenteriallymphknoten - zeigen eine entsprechende Reaktion.

Von den übrigen untersuchten Lymphknoten weisen 2 Darmbeinlymphknoten Primärknötchen mit Germinoblasten sowie Übergangszellen bzw. einzelne Proplasmozyten und 2 Buglymphknoten Übergangszellen auf.

Trotz der serologisch negativen Reaktion dieser Versuchstiere hat die "orale" Impfung zu einer, wenn auch nur schwachen, histologisch jedoch deutlich sichtbaren

Reaktion dreier Tiere geführt. Dieses wird deutlich bei einem Vergleich mit den unbehandelten Kontrolltieren. Für eine sichere Aussage sind jedoch nur 5 Versuchstiere eine zu geringe Anzahl. Weitere Versuche sollten an einer größeren Anzahl Feten und wie WELLMANN u. Mitarb. (1972 c) äußern, mit anderen Antigenen durchgeführt werden, da das intramuskulär gut wirksame Rotlaufadsorbat möglicherweise für eine "orale" Impfung ungeeignet ist.

Meine Befunde ergeben, daß sich die Morphologie des Thymus in dem untersuchten Zeitraum vom 79. bis 112. Tag weder bei unbehandelten noch bei behandelten Tieren ändert. Dieses stimmt mit den entsprechenden Angaben anderer Autoren überein (BADERTSCHER, 1915; MARSHALL u. WHITE, 1961; PESTANA u. Mitarb., 1965; SHERMAN u. Mitarb., 1965; BIBERSTEIN u. Mitarb., 1966; KRUML u. Mitarb., 1970 a).

Nach der vorliegenden Literatur wird eine Immunantwort in der Milz normalerweise nach intravenöser Verabreichung eines Antigens erzielt (HARRIS u. Mitarb., 1948). Auch DIXON u. WEIGLE (1959) fanden Antikörperbildung in Milzzellen von neugeborenen Kaninchen, die auf erwachsene strahlengeschädigte Tiere übertragen wurden.

In den von mir beschriebenen Versuchen wurde der Impfstoff intramuskulär injiziert. Daher reagierte nicht die Milz, sondern wie zu erwarten die Lymphknoten.

Mit der von mir angewandten Färbemethode ist es nicht möglich, "pyroninophile" Blasten der Myelo- und Haemopoese von "echten" Pyroninophilen zu unterscheiden. Daher kann zur Immunfähigkeit der Milz keine Aussage gemacht werden.

Als Nebebefund treten in den zur Injektionsstelle regionalen medialen Darmbeinlymphknoten Makrophagen (s. Seite 33) auf, die als Reaktion auf das Adjuvans des Impfstoffes aus Sinusoidendothelien entstanden sind.

Nach den beschriebenen morphologischen Befunden ist nur eine qualitative Beurteilung der Immunreaktion möglich. Eine quantitative Aussage kann nicht gemacht werden. Von dem Ausmaß der Pyroninophilie auf die Wirksamkeit eines Impfstoffes, d.h. auf einen Unterschied zwischen Erysorb und Rotlaufadsorbat, zu schließen,

ist nicht möglich. Ebenso kann nicht von der Reaktion auf die Menge des injizierten Impfstoffes geschlossen werden.

Die Befunde, die sich aus dieser Untersuchung ergeben, regen zu weiteren Fragestellungen an. Für eine "Schluckimpfung" über die Amnionflüssigkeit, die möglicherweise an einer größeren Anzahl ungeborener bzw. neugeborener, kolostral- und keimfrei aufzuziehender Ferkel zu testen wäre, fehlt bisher ein geeignetes Antigen. Versuche mit dieser Zielsetzung wären lohnenswert.

Auch eine weitergehendere Untersuchung der in meinen Befunden meist nur schwach reagierenden Buglymphknoten erscheint sinnvoll. Die Antigeninjektion müßte dann mehr kranial an der lateralen Brustwand erfolgen. In meinen Befunden läßt die Morphologie einzelner Buglymphknoten vermuten, daß eine mehr kraniale Injektion in die seitliche Brustwand erfolgt war.

Zur Frage des Zeitpunktes, wieviel Tage nach einer Immunisierung von Feten Plasmazellen gebildet werden bzw. nach wieviel Tagen die Plasmazellbildung ihren Höhepunkt erreicht, wäre es wünschenswert, weitere Untersuchungen im Zeitraum zwischen 6 und 21 Tagen nach der Immunisierung durchzuführen.

Neue Gesichtspunkte könnten sich auch aus Versuchen ergeben, in denen nach ein- oder mehrmaliger Antigengabe das erste Auftreten von Antikörpern bestimmt wird. In der vorliegenden Untersuchung wurde über nur ein Tier berichtet, das nach Immunisierung am 60. Tag eine morphologisch positive, serologisch jedoch negative Immunreaktion aufwies. An einer größeren Anzahl Versuchstiere wäre eine genaue Bestimmung des frühesten Zeitpunktes einer positiven Immunreaktion (nach HAJEK u. Mitarb. (1969) sowie SCHULTZ u. Mitarb. (1971) 70 bis 74. Tag von WELLMANN (1972 c) 60. Tag vermutet) sicher möglich.

Nicht nur die Wahl des Zeitraums sondern auch eine zweite Impfung würde weitere Befunde in der Morphologie der Immunreaktionen ergeben. Allgemein fällt auf, daß bei allen einmalig mit Antigen behandelten Feten reife Plasmazellen auffallend selten zu finden sind. Diese Befunde erklärt u. a. LETTERER (1969); er be-

richtet, daß bei einer anamnestischen Reaktion durch die bei der "primary response" gebildeten "memory cells" eine verstärkte Plasmazellbildung und Pyroninophilie auftreten.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit werden nach einer Übersicht über das entsprechende Schrifttum die Ergebnisse histologischer Untersuchungen über das Auftreten der für eine Immunreaktion charakteristischen pyroninophilen Zellen in den Lymphknoten und anderen Organen von 45 intrauterin mit Antigen behandelten Schweinefeten mitgeteilt und diskutiert. Den Feten wurden zwischen dem 60. und 106. Tag der Trächtigkeit Rotlauf-Impfstoffe injiziert. Nach keimfreier Schnittentbindung zwischen dem 79. und 112. Trächtigkeitstag wurden die Versuchstiere serologisch sowie pathologisch-anatomisch und histologisch untersucht. Zum Vergleich dienten 53 unbehandelte Kontrolltiere gleicher Altersgruppen.

Bei der histologischen Untersuchung wurde die Methylgrün-Pyronin-Färbung zum Nachweis der pyroninophilen Zellen verwendet. Als pyroninophile Zellen stellten sich in den Lymphknoten innerhalb der Follikel bzw. Keimzentren die Germinoblasten und extrafollikulär die Übergangszellen, die Proplasmocyten und die Plasmazellen dar.

Bei den Untersuchungen wurde das Auftreten dieser Zellen insbesondere in den medialen Darmbeinlymphknoten, in den Mesenterial- und Buglymphknoten sowie in den Peyerschen Platten des Dünndarmes berücksichtigt. In der Besprechung wird besonders diskutiert, von welchem Fetalalter an pyroninophile Zellen in den Organen unbehandelter Kontrolltiere auftreten und inwieweit ihr Vorkommen bei den Versuchstieren vom Alter der Feten zum Zeitpunkt der Antigengabe bzw. von dem Zeitabstand zwischen Antigenverabreichung und Tötung bzw. vom Ort der Antigengabe abhängig ist. Der Ausfall der histologisch erkennbaren Reaktionen wird mit den serologischen Befunden der Versuchstiere zum Zeitpunkt der Tötung verglichen.

Bei einigen Kontrolltieren wurden pyroninophile Zellen (Germinoblasten) erstmals im Alter von 102 Tagen in einem Mesenteriallymphknoten bzw. von 109 Tagen in den Peyerschen Platten bzw. von 110 Tagen in einem Darmbeinlymphknoten gefunden. Die möglichen Entstehursachen dieser reaktiven Veränderungen werden besprochen.

Im Gegensatz zu den Kontrolltieren zeigten die mit Rotlauf-Impfstoffen behandelten Feten oft deutliche Reaktionen: pyroninophile Zellen im extrafollikulären Gewebe, Primärknötchen mit einzelnen pyroninophilen Germinoblasten bzw. ausgesprochene Keimzentren.

Von 23 bei der Tötung serologisch positiven Feten, die 21 bis 29 Tage zuvor mit Antigen behandelt wurden, zeigten 19 in den untersuchten Lymphknoten entsprechende Veränderungen: am häufigsten in den medialen Darmbeinlymphknoten der behandelten Körperseite, gefolgt von den Mesenteriallymphknoten, den Peyerschen Platten und den Buglymphknoten. Annähernd gleich häufig wurden entsprechende Befunde bei 7 Feten erhoben, die 21 bis 52 Tage nach der Impfung serologisch (wieder ?) negativ reagierten und bei 10 Feten, bei denen die serologische Untersuchung 6 Tage nach der Behandlung (noch) negativ ausfiel.

Auch bei einigen Tieren, bei denen das Antigen in die Amnionflüssigkeit verabreicht wurde, fanden sich reaktive Veränderungen in den Peyerschen Platten und den Mesenteriallymphknoten, seltener in den anderen Lymphknoten.

Pyroninophilie und serologisch positive Reaktionen traten teilweise schon bei Feten auf, die bei der Impfung erst 73 Tage alt und 21 Tage später getötet worden waren. Bei Feten, die im Alter von 79 Tagen getötet wurden, konnten 6 Tage nach Antigenverabreichung die ersten Übergangszellen und Proplasmozyten, bei im Alter von 82 Tagen getöteten Tieren auch die ersten Plasmazellen und Keimzentren gefunden werden.

Die Methylgrün-Pyronin-Färbung zeigte in Thymus und Milz der Versuchstiere keine Befunde, die von denen der Kontrolltiere abwichen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- AISENBERG, A. C. and C. MURRAY (1971):
Size and density of rodent lymphoid cells.
J. Immunol. 107, 284-288
- ANDREASEN, E. and J. OTTESEN (1945):
Studies on the lymphocyte production. Investigations
on the nucleic acid turnover in the lymphoid organs.
Acta physiol. Scand. 10, 258-270
- ARNOLD, M. (1968):
Histochemie.
Springer, Berlin.
- ASKONAS, B. and R. G. WHITE (1956):
Sites of antibody production in the guinea-pig.
The relation between in vitro synthesis of anti-
ovalbumin and γ -globulin and distribution of
antibody-containing plasma cells.
Brit. J. Exper. Path. 37, 61-74
- ASTALDI, G. et G. COSTA (1965):
Influence des rayons x sur l'évolution des cellules
souches dérivées des lymphocytes cultivés en présence
de phytohémagglutinine.
Schw. med. Wschr. 95, 1505-1506
- AVRAMEAS, S. and E. H. LEDUC (1970):
Detection of simultaneous antibody synthesis in plasma
cells and specialized lymphocytes in lymph nodes.
J. Exper. Med. 131, 1137-1168
- BADERTSCHER, J. A. (1915):
The development of the thymus in the pig.
II. Histogenesis.
Amer. J. Anat. 17, 437-493
- BALFOUR, B. M., E. H. COOPER and E. L. ALPEN (1965):
Morphological and kinetic studies on antibody-producing
cells in rat lymph nodes.
Immunol. 8, 230-244

- BALFOUR, B. M., E. H. COOPER and E. S. MEEK (1967):
Lymph node plasma cell production in secondary
immune response.
In: Germinal Centers in Immune Responses, Hrsg. von
H. Cottier, N. Odartchenko, R. Schindler und C. C. Congdon,
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, S. 126-130
- BETKE, K., L. BICKHOFF, M. KAMMÜLLER und
F. HELPENSTEIN (1965): Cytologische Untersuchungen
der Lymphknotenreaktion nach Antigen- und Fremd-
körperinjektion bei der weißen Maus.
Klin. Wschr. 33, 619-621
- BIBERSTEIN, E. L., P. C. KENNEDY, E. A. ROBINSON and
B. MCGOWAN (1966): Epididymitis of rams.
Antibody in newborn lambs.
Cornell Vet. 56, 54-66
- BILLINGHAM, R. E., L. BRENT and P. B. MEDAWAR (1953):
'Actively acquired tolerance' of foreign cells.
Nature 172, 603-606
- BILLINGHAM, R. E., L. BRENT and P. B. MEDAWAR (1955):
Acquired tolerance of skin homografts.
Ann. N. Y. Acad. Sc. 59, 409-415
- BILLINGHAM, R. E., L. BRENT and P. B. MEDAWAR (1956):
Quantitative studies on tissue transplantation immunity.
III. Actively acquired tolerance.
Philos. Transact. Roy. Soc. London, Biol. Sc. 239, 357-412
- BILLINGHAM, R. E., L. BRENT and P. B. MEDAWAR (1959):
Quantitative studies of tissue transplantation immunity.
IV. Induction of tolerance in newborn mice and studies
on the phenomenon of runt disease.
Philos. Transact. Roy. Soc. London, Biol. Sc. 242, 439-477
- BING, J. (1940 a):
Further investigations on hyperglobulinemia.
I. Occurrence and degree of hyperglobulinemia in various
diseases. - The ratio between hyperglobulinemia, hyper-
proteinemia and hypoalbuminemia. - The formolgel-
reaction.
Acta med. Scand. 103, 547-564

BING, J. (1940b):

Further investigations on hyperglobulinemia.

II. Is serum-globulin formed from plasma cells and reticulo-endothelial cells?

Acta med. Scand. 103, 565-583

BING, J., A. FAGRAEUS and B. THORELL (1945):

Studies on nucleic acid metabolism in plasma cells.

Acta physiol. Scand. 10, 282-294

BINNS, R. M. (1967):

Bone marrow and lymphoid cell injection of the pig foetus resulting in transplantation tolerance of immunity, and immunoglobulin production.

Nature 214, 179-181

BJÖRNEBOE, M., H. GORMSEN and F. LUNDQUIST (1947):

Further experimental studies on the rôle of the plasma cells as antibody producers.

J. Immunol. 55, 121-129

BLACK, M. M. and F. D. SPEER (1959):

Lymph node reactivity. II. Fetal lymph node.

Blood 14, 848-855

BLAU, J. N. and B. H. WAKSMAN (1964):

Immunological responses following injection of antigens in Freund's adjuvant into thymus and other tissues.

Immunol. 7, 332-341

BOSMA, M. and E. WEILER (1970):

The clonal nature of antibody formation. I. Clones of antibody-forming cells of poly-D-alanine specificity.

J. Immunol. 104, 203-214

BOSMAN, C. and J. D. FELDMAN (1970):

The proportion and structure of cells forming antibody, γ_G and γ_M immunoglobulins, and γ_G and γ_M antibodies.

Cell. Immunol. 1, 31-50

BOSMAN, C., J. D. FELDMAN and E. PICK (1969):

Heterogeneity of antibody-forming cells.

An electron microscopic analysis.

J. Exper. Med. 129, 1029-1039

- BRACHET, J. (1959):
Ribonucleinsäure und Proteinsynthese.
In: Handbuch der Histochemie, Band III, 2
Fischer, Stuttgart, S. 1-42
- BRAMBELL, F.W.R. (1958):
The passive immunity of the young mammal.
Biol. Rev. Cambridge Philos. Soc. 33, 488-531
- BRIDGES, R.A., R.M.CONDIE, S.J.ZAK and R.A.GOOD
(1959): The morphologic basis of antibody formation
development during the neonatal period.
J. Laborat. Clin. Med. 53, 331-357
- BROWN, H., V.C.SPEER, L.Y.QUINN, V.W.HAYS and
D.V.CATRON (1961): Studies on colostrum-acquired
immunity and active antibody production in baby pigs.
J. Anim. Sc. 20, 323-328
- BRUTON, O.C. (1952):
Agammaglobulinemia.
Pediatrics 9, 722-728
- BURNET, F.M. and F.FENNER (1949):
The production of antibodies.
zit. nach Hochstein-Mintzel (1962 a)
- BUXTON, J.C. and N.H.BROOKSBANK (1953):
Haemolytic disease of new-born pigs caused by iso-
immunization of pregnancy.
Nature 172, 355
- BYERS, V.S. and E.E.SERCARZ (1968):
The X-Y-Z scheme of immunocyte maturation.
IV. The exhaustion of memory cells.
J. Exper. Med. 127, 307-325
- CARBREY, E.A. (1965):
The role of immune tolerance in transmission of hog
cholera.
J. Amer. Vet. Med. Ass. 146, 233-237
- CINADER, B. and J.M.DUBERT (1955):
Acquired immune tolerance to human albumin and the
response to subsequent injections of diazo human albumin.
Brit. J. Exper. Path. 36, 515-529

- COGGINS, L. (1964):
Study of hog cholera colostral antibody and its effect
on active hog cholera immunization.
Amer. J. Vet. Res. 25, 613-617
- COMLINE, R.S., H.E. ROBERTS and D.A. TITCHEN (1951 a):
Route of absorption of colostrum globulin in the
newborn animal.
Nature 167, 561-562
- COMLINE, R.S., H.E. ROBERTS and D.A. TITCHEN (1951 b):
Histological changes in the epithelium of the small
intestine during protein absorption in the new-born
animal.
Nature 168, 84-85
- CONGDON, C.C. and T. MAKINODAN (1961):
Splenic white pulp alteration after antigen injection:
relation to time of serum antibody production.
Amer. J. Path. 39, 697-705
- COONS, A.H., E.H. LEDUC and J.M. CONNOLLY (1953):
Immunohistochemical studies of antibody response in
the rabbit.
Fed. Proc. 12, 439
- COONS, A.H., E.H. LEDUC and J.M. CONNOLLY (1955):
Studies on antibody production. I. A method for the
demonstration of specific antibody and its application
to a study of the hyperimmune rabbit.
J. Exper. Med. 49-60
- COONS, A.H., E.H. LEDUC and M.H. KAPLAN (1951):
Localization of antigen in tissue cells.
VI. The fate of injected foreign proteins in the mouse.
J. Exper. Med. 93, 173-188
- COOPER, H.L. and A.D. RUBIN (1965):
RNA metabolism in lymphocytes stimulated by phyto-
hemagglutinin; initial responses to phytohemagglutinin.
Blood 25, 1014-1027
- COTTIER, H., M.W. HESS, B. ROOS und B. SORDAT (1970):
Die zellulären Grundlagen der immunbiologischen
Reizbeantwortung.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 54, 1-27

- CRUCHAUD, A. and E. R. UNANUE (1971):
Fate and immunogenicity of antigens endocytosed by
macrophages: a study using foreign red cells and
immunoglobulin G.
J. Immunol. 107, 1329-1340
- CUNNINGHAM, A. J. (1969):
Studies on the cellular basis of IgM immunological
memory.
Immunol. 16, 621-632
- DE PETRIS, S., G. KARLSBAD and B. PERNIS (1963):
Localization of antibodies in plasma cells by electron
microscopy.
J. Exper. Med. 117, 849-862
- DIXON, F. J. and P. H. MAURER (1955):
Immunologic unresponsiveness induced by protein
antigens.
J. Exper. Med. 101, 245-257
- DIXON, F. J. and W. O. WEIGLE (1959):
The nature of the immunologic inadequacy of neonatal
rabbits. II. Antibody formation by neonatal splenic
cells transferred to adult recipients.
J. Exper. Med. 110, 139-146
- DIXON, F. J., W. O. WEIGLE and J. C. ROBERTS (1957):
Comparison of antibody responses associated with the
transfer of rabbit lymph-node, peritoneal exudate, and
thymus cells.
J. Immunol. 78, 56-62
- DOERR, R. (1947):
Die Immunitätsforschung. Band I, Antikörper.
Springer, Wien
- DOST, R. H. (1955):
Biophysikalischer Beitrag zur Frage der Entstehung
und Vermehrung von Antikörpern.
Zschr. inn. Med. 10, 989-993
- DOUGHERTY, T. F., J. H. CHASE and A. WHITE (1944):
The demonstration of antibodies in lymphocytes.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 57, 295-298

- DOWDEN, S.J. and E.E. SERCARZ (1967):
The X-Y-Z scheme of immunologic maturation.
II. The effect of antigen on spontaneous escape from
immune paralysis.
J. Immunol. 98, 827-835
- DRESSER, D.W. and N.A. MITCHISON (1968):
The mechanisms of immunological paralysis.
Advances Immunol. 8, 129-181
- EHRICH, W.E. (1955):
Die cellulären Bildungsstätten der Antikörper.
Klin. Wschr. 33, 315-322
- EHRICH, W.E. (1956):
Die Entzündung. In: Handbuch der allgemeinen
Pathologie, 7. Band, 1. Teil, S. 1-246
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg
- EHRICH, W.E. (1962):
Morphologie und Physiologie der Antikörperbildung.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 46, 10-48
- EHRICH, W.E., D.L. DRABKIN and C. FORMAN (1949):
Nucleic acid and the production of antibody by plasma
cells.
J. Exper. Med. 90, 157-167
- EHRICH, W.E. and T.N. HARRIS (1942):
The formation of antibodies in the popliteal lymph node
in rabbits.
J. Exper. Med. 76, 335-348
- EHRICH, P. (1892):
Über Immunität durch Vererbung und Säugung.
Zschr. Hyg. 12, 183-203
- EICHENWALD, H.F. and O. KOTSEVALOV (1960):
Immunologic response of premature and full-term
infants to infection with certain viruses.
Pediatrics 25, 829-839
- ELIAS, J.M. (1969):
Effects of temperature, poststaining rinses and
ethanol-butanol dehydrating mixtures on methyl green-
pyronin staining.
Stain Technol. 44, 201-204

- ELVES, M.W., S. ROATH and M.C.G. ISRAELS (1963 a):
The response of lymphocytes to antigen challenge in vitro.
Lancet 1963 I, 806-807
- ELVES, M.W., S. ROATH, G. TAYLOR and M.C.G. ISRAELS
(1963 b): The in-vitro production of antibody lymphocytes.
Lancet 1963 I, 1292-1293
- EMMERLING, P. (1972):
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Entwicklung des
primären und sekundären Antikörperbildungsvermögens
im frühen Lebensalter. I. Die Entwicklung des Hämolyse-
bildungsvermögens infantiler NMRI-Mäuse nach Erstim-
munisierung.
Aerztl. Forschg. 26, 137-148
- FAGRAEUS, A. (1948 a):
Antibody production in relation to the development of
plasma cells.
Acta med. Scand. 130, Suppl. 204, 5-122
- FAGRAEUS, A. (1948 b):
The plasma cellular reaction and its relation to the
formation of antibodies in vitro.
J. Immunol. 58, 1-13
- FAGRAEUS, A. (1958):
Cellular reaction in antibody formation.
Acta haemat. 20, 1-8
- FAGRAEUS, A. (1960):
Nomenclature of immunologically competent cells. In:
Cellular Aspects of Immunity, Ciba Foundation Symposium.
Little, Brown and Co., Boston, S. 3-4
- FAMULENER, L.W. (1912):
On the transmission of immunity from mother to
offspring. A study upon serum hemolysins in goats.
J. Infect. Dis. 10, 332-368
- FELTON, L.D., G. KAUFFMANN, B. PRESCOTT and
B. OTTINGER (1955): Studies on the mechanism of the im-
munological paralysis induced in mice by pneumococcal
polysaccharids.
J. Immunol. 74, 17-26
- FENNESTAD, K.L. and C. BORG-PETERSEN (1956):
Studies on bovine leptospirosis and abortion.
II. Experimental leptospirosis in pregnant heifers.
Nord. Vet. med., dansk Utg. 8, 815-833

- FENNESTAD, K.L. and C.BORG-PETERSEN (1957):
Leptospira antibody production by bovine fetuses.
Nature 180, 1210-1211
- FENNESTAD, K.L. and C.BORG-PETERSEN (1958):
Fetal leptospirosis and abortion in cattle.
J. Infect. Dis. 102, 227-236
- FENNESTAD, K.L. and C.BORG-PETERSEN (1962):
Antibody and plasma cells in bovine foetuses infected
with Leptospira saxkoebing.
J. Infect. Dis. 110, 63-69
- FENNESTAD, D.L., C.BORG-PETERSEN and
E.BRUMMERSTEDT (1968): Leptospira antibody
formation by porcine foetuses.
Res. Vet. Sc. 9, 378-380
- FINK, C.W., W.E.MILLER, B.DOWARD and J.LOSPALLUTO
(1962): The formation of macroglobulin antibodies.
II. Studies on neonatal infants and older children.
J. Clin. Invest. 41, 1422-1428
- FRANĚK, F., I.ŘÍHA and J.ŠTERZL (1961):
Characteristics of gamma-globulin, lacking antibody
properties, in new-born pigs.
Nature 189, 1020-1022
- GIEDION, A. und J.J.SCHEIDEGGER (1957):
Kongenitale Immunparese spezifischer Beta₂-Globuline
und quantitativ normalen Gamma-Globulinen.
Helvet. paediatr. acta 12, 241-259
- GILLESPIE, J.H., J.A.BAKER, J.BURGER, D.ROBSON and
B.GILMAN (1958): The immune response of dogs to
distemper virus.
Cornell Vet. 48, 103-126
- GÖSSNER, W. (1949):
Beitrag zur Zytochemie der Plasma- und Plasmozytomzellen.
Zbl. allg. Path. 85, 434-441
- GOOD, R.A. (1955):
Studies on agammaglobulinemia. II. Failure of plasma
cell formation in the bone marrow and lymph nodes of
patients with agammaglobulinemia.
J. Laborat. Clin. Med. 46, 167-181

- GOOD, R.A. (1956):
Homotransplantation studies in patients with
agammaglobulinemia.
Transplant. Bull. 3, 70-71
- GOOD, R.A. and S.J. ZAK (1956):
Disturbances in gamma globulin synthesis as
"experiment of nature".
Pediatrics 18, 109-149
- GOWANS, J.L., D.D. MC GREGOR and D.M. COWEN (1962):
Initiation of immune responses by small lymphocytes.
Nature 196, 651-655
- GRABAR, P. et C.A. WILLIAMS (1953):
Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés
électrophorétiques et immuno-chimiques d'un mélange
de protéines. Application au sérum sanguin.
Biochim. biophysica acta 10, 193-194
- GROPP, A. und R. FISCHER (1964):
Untersuchungen zur Phytohämagglutinin-stimulierten
Umwandlung von menschlichen Blutlymphozyten zu
blastenartigen Zellen.
Virchows Arch. path. Anat. 338, 64-72
- GROSSER, O. (1952):
Entwicklungsgeschichte des Menschen von der Keimzelle
bis zur Ausbildung der äußeren Körperform. Vergleichende
und menschliche Placentation. In: Biologie und Pathologie
des Weibes. Hrsg. von Seitz, L. und A.I. Amreich. 2. Auflage
Urban und Schwarzenberg, Wien, S. 1-108
- HÁJEK, P., F. KOVÁŘŮ and J. KRUML (1969):
The antibody response and morphological changes follow-
ing immunization of pig fetuses with ϕ X174 phage.
Fol. microbiol. 14, 492-495
- HANAN, R. and J. OYAMA (1954):
Inhibition of antibody formation in mature rabbits by
contact with antigen at an early age.
J. Immunol. 73, 49-53
- HANNA, M.G. (1965):
Germinal center changes and plasma cell reaction
during the primary immune response.
Internat. Arch. Allergy 26, 230-251

- HANNOUN, C. and A.E. BUSSARD (1966):
Antibody production by cells in tissue culture. I. Morphological evolution of lymph node and spleen cells in culture.
J. Exper. Med. 123, 1035-1045
- HARRIS, T.N., E. GRIMM, E. MERTENS and W.E. EHRLICH (1945): The role of the lymphocyte in antibody formation.
J. Exper. Med. 81, 73-85
- HARRIS, T.N. and S. HARRIS (1949):
Histochemical changes in lymphocytes during the production of antibodies in lymph nodes of rabbits.
J. Exper. Med. 90, 169-179
- HARRIS, T.N. and S. HARRIS (1960):
Lymph node cell transfer in relation to antibody formation.
In: Cellular Aspects of Immunity, Ciba Foundation Sympos. J. and A. Churchill, London, S. 142-197
- HARRIS, T.N., K. HUMMELER and S. HARRIS (1966):
Electron microscopic observation on antibody-producing lymph node cells.
J. Exper. Med. 123, 161-171
- HARRIS, T.N., J. RHOADS and J. STOKES (1948):
A study of the role of the thymus and spleen in the formation of antibodies in the rabbit.
J. Immunol. 58, 27-32
- HEREMANS, J.F. (1959):
Immunochemical studies on protein pathology.
The immunoglobulin concept.
Clin. chim. Acta 4, 639-646
- HEUER, G. (1909):
The development of the lymphatics in the small intestine of the pig.
Amer. J. Anat. 9, 93-118
- HITZIG, W.H. (1957):
Die physiologische Entwicklung der "Immunglobuline" (Gamma- und Beta₂-Globuline).
Helvet. paediatr. acta 12, 596-605
- HITZIG, W.H. (1972):
Immunglobuline.
Die gelben Hefte 12, 120-127

- HOCHSTEIN-MINTZEL,V. (1962 a):
Die Antikörperbildung neugeborener Kaninchen gegen
Brucella abortus.
Berliner Münchener tierärztl. Wschr. 75, 52-53
- HOCHSTEIN-MINTZEL,V. (1962 b):
Die Antikörperbildung zweier neugeborener Kälber und
eines Lammes gegen *Brucella abortus*.
Berliner Münchener tierärztl. Wschr. 75 152-154
- HOERLEIN,A.B. (1957):
The influence of colostrum on antibody response in baby pigs.
J. Immunol. 78, 112-117
- HOWE,P.E. (1921):
An effect of the ingestion of colostrum upon the
composition of the blood of new-born calves.
J. Biol. Chem. 49, 115-118
- HUMPHREY,J.H. (1964):
Immunological unresponsiveness to protein antigens in
rabbits. II. The nature of the subsequent antibody response.
Immunol. 7, 462-473
- HUMPHREY,J.H. und R.G.WHITE (1971):
Kurzes Lehrbuch der Immunologie.
Georg Thieme, Stuttgart
- HUNT,A.C. (1968):
Micro-anatomy of the lymph nodes of the pig.
Brit. J. Exper. Path. 49, 338-339
- INTINI,C., D.SEGRE, M.SEGRE and W.L.MYERS (1971):
Antibody formation by spleen cells of immunologically tol-
erant mice stimulated with antigen-antibody complexes.
J. Immunol. 107, 1014-1021
- JAKOBSEN,P.E. and J.MOUSTGAARD (1950):
Investigation of serum proteins in pigs from birth to
maturity.
Nord. vet. med. 2, 812-824
- KALMUTZ,S.E. (1962):
Antibody production in the opossum embryo.
Nature 193, 851-853

KATZ, D.H. and B.BENACERRAF (1972):

The regulatory influence of activated T cells on B cell responses to antigen.

Advances Immunol. 15, 1-94

KERR, W.R. (1956):

Active immunity in very young calves.

Vet. Rec. 68, 476-477

KERR, W.R. and M.ROBERTSON (1946):

A study of the passively acquired antibody to Tr. foetus in the blood of young calves and its behavior in agglutination tests and intradermal reactions.

J. Comp. Path. 56, 38-48

KERR, W.R. and M.ROBERTSON (1954):

Passively and actively acquired antibody for Trichomonas foetus in very young calves.

J. Hyg. 52, 253-263

KIM, Y.B., S.G.BRADLEY and D.W.WATSON (1964):

Development of immunoglobulins in germfree and conventional colostrum-deprived piglets.

Fed. Proc. 23, 346

KIM, Y.B., S.G.BRADLEY and D.W.WATSON (1966 a):

Ontogeny of the immune response. I. Development of immunoglobulins in germfree and conventional colostrum-deprived piglets.

J. Immunol. 97, 52-63

KIM, Y.B., S.G.BRADLEY and D.W.WATSON (1966 b):

Ontogeny of the immune response. II. Characterization of 19S G₁ and 7S₂ G-immunoglobulins in the true primary and secondary responses in piglets.

J. Immunol. 97, 189-196

KIM, Y.B., S.G.BRADLEY and D.W.WATSON (1967):

Ontogeny of the immune response. III. Characterization of X-component in germfree, colostrum-deprived piglets.

J. Immunol. 98, 868-873

KORDIAN, H.J. (1973):

Die Entwicklung des lymphoretikulären Gewebes bei mit Rotlauf-Impfstoffen behandelten Schweinefeten unter besonderer Berücksichtigung der Lymphknoten.

Vet. med. Diss., FU Berlin

- KRUMML, J., F. KOVÁŘU, J. LUDVÍK and I. TREBICHA VSKÝ
(1970a): The development of lymphoid and haemo-
poietic tissues in pig fetuses.
Fol. microbiol. 15, 17-22
- KRUMML, J., F. KOVÁŘU, M. POSPÍŠIL and I. TREBICHA VSKÝ
(1970b): The development of lymphatic tissue during
ontogeny. In: *Developmental Aspects of Antibody
Formation and Structures*, Vol. I.
Academic Press, New York, S. 35-53
- KRUMML, J., D. URBANOVÁ, L. MANDEL, V. KAMARYTOVÁ
and J. LUDVÍK (1968): The development of the lymphatic
system in germ-free piglets during their postembryo-
nal life (summary).
Wiss. Zschr. Friedr.-Schiller-Univ. Jena,
Math.-Naturw. 17, 170
- LEDERBERG, J. (1959):
Genes and antibodies.
Science 129, 1649-1653
- LEDUC, E.H., S. AVRAMEAS and M. BOUTEILLE (1968):
Ultrastructural localization of antibody in differenti-
ating plasma cells.
J. Exper. Med. 127, 109-118
- LEDUC, E.H., A.H. COONS and J.M. CONNOLLY (1955):
Studies on antibody production. II. The primary and
secondary responses in the popliteal lymph node of
the rabbit.
J. Exper. Med. 102, 61-72
- LENNERT, K. (1961):
Histologie des "normalen" Lymphknotens. In: *Handbuch
der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*,
Band I, 3A
Springer, Berlin, S. 142-156
- LENNERT, K. (1966):
Bildung und Differenzierung der Blutzellen, insbeson-
dere der Lymphozyten.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 50, 163-215

- LETTERER, E. (1969):
Allgemeine morphologische Immunologie.
F.K.Schattauer, Stuttgart
- LINDORFER, R.K. and P.SUBRAMANYAM (1959):
Induced immunological unresponsiveness to staphylococcus toxoid in rabbits.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 102, 168-170
- LITTLE, R.B. and M.L.ORCUTT (1922):
The transmission of agglutinins of *Bacillus abortus* from cow to calf in the colostrum.
J. Exper. Med. 35, 161-171
- MÄKELÄ, O. and G.J.V.NOSSAL (1962):
Autoradiographic studies on the immune response.
II. DNA-synthesis amongst single antibody-producing cells.
J. Exper. Med. 115, 231-243
- MARSHALL, A.H.E. and R.G.WHITE (1961):
The immunological reactivity of the thymus.
Brit. J. Exper. Med. 42, 379-385
- MELLORS, R.C. and L.KORNGOLD (1963):
The cellular origin of human immunoglobulins.
J. Exper. Med. 118, 367-395
- MICHALKE, W.D., M.W.HESS, H.RIEDWYL, R.D.STONER and H.COTTIER (1969): Thymic lymphopoiesis and cell loss in newborn mice.
Blood 33, 541-554
- MILLER, E.R., B.G.HARMON, D.E.ULLREY, D.A.SCHMIDT, R.W.LUECKE and J.A.HOEFER (1962): Antibody absorption, retention and production by the baby pig.
J. Anim. Sc. 21, 309-314
- MILLER, J.F.A.P. (1965):
The thymus and transplantation immunity.
Brit. Med. Bull. 21, 111-117
- MILLER, J.F.A.P. (1966):
Immunity in foetus and new-born.
Brit. Med. Bull. 22, 21-26

- MILLER, J.F.A.P., D.OSOBA and P.DUKOR (1965):
A humoral thymus mechanism responsible for
immunological maturation.
Ann. N. Y. Acad. Sc. 124, 95-104
- MITCHISON, N.A. (1965):
Induction of immunological paralysis in two zones of
dosage.
Proc. Roy. Soc., London, Biol. Sc. 161, 275-292
- MOESCHLIN, S. und B.DEMIRAL (1952):
Antikörperbildung der Plasmazellen in vitro.
Klin. Wschr. 30, 827-829
- MYERS, W.L. and D.SEGRE (1963):
The immunologic behavior of baby pigs. III. Trans-
placental transfer of antibody globulin in swine.
J. Immunol. 91, 697-700
- NEIL, A.L. and F.J.DIXON (1959):
Immunohistochemical detection of antibody in cell-
transfer studies.
Arch. Path. 67, 643-649
- NOLTENIUS, H., M.CHAHIN, P.RUHL und V.RÜPPELL
(1969): Gestalt und Funktion antikörperbildender Zel-
len der Maus in der Frühphase der Immunantwort.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 53, 522-524
- NOLTENIUS, H., M.CHAHIN, P.RUHL und V.RÜPPELL
(1970): Zur Polymorphie der 19 S-Antikörper-bilden-
den Milzzellen der Maus.
Zschr. exper. Med. 152, 26-41
- NOSSAL, G.J.V. (1965):
Self-recognition.
Ann. N. Y. Acad. Sc. 124, 37-49
- NOSSAL, G.J.V. (1969):
Die Regulation der Immunantwort.
Klin. Wschr. 47, 568-573
- NOSSAL, G.J.V., A.ABBOT, J.MITCHELL and Z.LUMMUS
(1968): Antigens in immunity. XV. Ultrastructural
features of antigen capture in primary and secondary
lymphoid follicles.
J. Exper. Med. 127, 277-289

- NOSSAL, G.J.V., C.M.AUSTIN and G.L.ADA (1965):
Antigens in immunity. VII. Analysis of immunological memory.
Immunol. 9, 333-348
- NOSSAL, G.J.V. and O.MÄKELÄ (1962):
Autoradiographic studies on immune response. I. The kinetics of plasma cell proliferation.
J. Exper. Med. 115, 209-230
- OLSSON, B. (1959 a):
Studies on the formation and absorption of antibodies and immune globulins in piglets. I. The formation of H agglutinins in piglets after vaccination with Salmonella paratyphi A.
Nord. vet. med. 11, 250-273
- OLSSON, B. (1959 b):
Studies on the formation and absorption of antibodies and immune globulins in piglets. II. The intestinal absorption of antibodies and immune globulins by new-born piglets after the administration of bovine colostrum.
Nord. vet. med. 11, 375-390
- OLSSON, B. (1959 c):
Studies on the formation and absorption of antibodies and immune globulins in piglets. III. The intestinal absorption of heterologous antibodies and serum proteins in new-born piglets.
Nord. vet. med. 11, 441-460
- ORTEGA, L.G. and R.C.MELLORS (1957):
Cellular sites of formation of gamma globulin.
J. Exper. Med. 106, 627-639
- OSOBA, D. (1965):
The effects of thymus and other lymphoid organs enclosed in millipore diffusion chambers on neonatally thymectomized mice.
J. Exper. Med. 122, 633-650

- OSOBA,D. and J.F.A.P.MILLER (1964):
The lymphoid tissue and immune responses of
neonatally thymectomized mice bearing thymus tissue
in millipore diffusion chambers.
J. Exper. Med. 119, 177-194
- OWEN,R.D. (1945):
Immunogenic consequences of vascular anastomoses
between bovine twins.
Science 102, 400-401
- PERNIS,B. (1967):
The immunoglobulin present in the germinal centers.
In: Germinal Centers in Immune Responses.
Springer, Berlin, S. 112-119
- PESTANA,C., R.G.SHORTER and G.A.HALLENBECK (1965):
Development of lymphoid tissues in the fetal pig.
J. Surg. Res. 5, 471-475
- ROBERTS,J.C., F.J.DIXON and W.O.WEIGLE (1957):
Antibody-producing lymph node cells and peritoneal
exudate cells.
Arch. Path. 64, 324-332
- RUTQVIST,L. (1958):
Electrophoretic patterns of blood serum from pig
fetuses and young pigs.
Amer. J. Vet. Res. 19, 25-31
- SEGRE,D. and M.L.KAEBERLE (1962 a):
The immunologic behavior of baby pigs. I. Production
of antibodies in three-week-old pigs.
J. Immunol. 89, 782-789
- SEGRE,D. and M.L.KAEBERLE (1962 b):
The immunologic behavior of baby pigs. II. Production
of antibodies in newborn pigs.
J. Immunol. 89, 790-793
- SEGRE,D. and W.L.MYERS (1964):
Antibody production in baby pigs.
Amer. J. Vet. Res. 25, 413-419

- SERCARZ, E. E. and V. S. BYERS (1967):
The X-Y-Z scheme of immunocyte maturation.
III. Early IgG memory and the nature of the memory
cell.
J. Immunol. 98, 836-843
- SHERMAN, J. D., M. M. ADNER and W. DAMESHEK (1965):
Experimental production of germinal follicles in the
thymus. Relationship of Hassal's corpuscles to
germinal follicle formation.
Ann. N. Y. Acad. Sc. 124, 105-117
- SHIFRINE, M., J. B. SMITH, M. S. BULGIN, B. J. BRYANT,
Y.-C. ZEE and B. I. OSBORN (1971): Response of
canine fetuses and neonates to antigenic stimulation.
J. Immunol. 107, 965-970
- SILVERSTEIN, A. M. (1962):
Congenital syphilis and the timing of immunogenesis
in the human foetus.
Nature 194, 196-197
- SILVERSTEIN, A. M. and R. J. LUKES (1962):
Fetal response to antigenic stimulus.
I. Plasmacellular and lymphoid reactions in the
human fetus to intrauterine infection.
Laborat. Invest. 11, 918-932
- SILVERSTEIN, A. M., R. A. PRENDERGAST and
K. L. KRANER (1963 c): Homograft rejection in the
fetal lamb: the role of circulating antibody.
Science 142, 1172-1173
- SILVERSTEIN, A. M., G. J. THORBECKE, K. L. KRANER
and R. J. LUKES (1963 b): Fetal response to antigenic
stimulus. III. γ -globulin production in normal and
stimulated fetal lambs.
J. Immunol. 91, 384-395
- SILVERSTEIN, A. M., J. W. UHR, K. L. KRANER and
R. J. LUKES (1963 a): Fetal response to antigenic
stimulus. II. Antibody production by the fetal lamb.
J. Exper. Med. 117, 799-812

- SMITH, R. T. and R. A. BRIDGES (1958):
Immunological unresponsiveness in rabbits produced by neonatal injection of defined antigens.
J. Exper. Med. 108, 227-250
- SMITH, T. and R. B. LITTLE (1922):
The significance of colostrum to new-born calf.
J. Exper. Med. 36, 181-198
- SPANNHOFF, L. und W. TESSENOW (1967):
Einführung in die Praxis der Histochemie.
VEB Gustav Fischer, Jena
- SPEER, V. C., H. BROWN, L. QUINN, and D. V. CATRON (1959): The cessation of antibody absorption in the young pig.
J. Immunol. 83, 632-634
- SCHENCK, M. und E. KOLB (1964):
Grundriss der physiologischen Chemie für Veterinärmediziner, Humanmediziner und Biologen. 5. Aufl.
VEB Gustav Fischer, Jena
- SCHINCKEL, P. G. and K. A. FERGUSON (1953):
Skin transplantation in the foetal lamb.
Austral. J. Biol. Sc. 6, 533-545
- SCHOENBERG, M. C., J. C. RUPP and R. D. MOORE (1964):
The cellular response of the spleen and its relationship to the circulating 19S and 7S antibody in the antigenically stimulated rabbit.
Brit. J. Exper. Path. 45, 111-119
- SCHULTZ, R. D., J. T. WANG and H. W. DUNNE (1971):
Development of the humoral immune response of the pig.
Amer. J. Vet. Res. 32, 1331-1336
- STAUB, H. und W. BOGUTH (1956):
Gamma-Globulin- und Antikörperbildung im Säuglingsalter beim Schwein.
Zbl. Vet. med. 3, 653-661

- ŠTERZL, J., J. KOSTKA, I. ŘIHA and L. MANDEL
(1960): Attempts to determine the formation
and character of gamma-globulin and of natural-
and immune antibodies in young piglets reared
without colostrum.
Fol. Microbiol. 5, 29-45
- ŠTERZL, J. and A. NORDIN (1971):
Demonstration of the common precursor for pro-
duction of IgM and IgG antibodies.
Fol. Microbiol. 16, 1-11
- ŠTERZL, J., J. REJNEK and J. TRÁVNÍČEK (1966):
Impermeability of pig placenta for antibodies.
Fol. Microbiol. 11, 7-10
- ŠTERZL, J. and Z. TRNKA (1957):
Effect of very large doses of bacterial antigen on
production in new-born rabbits.
Nature 179, 918-919
- STOBBE, H. (1955):
Gammaglobulinmangel und Infektabwehrschwäche.
Zschr. inn. Med. 10, 1040-1046
- THIEL, G. A. and H. DOWNEY (1921):
The development of the mammalian spleen, with
special reference to its hematopoietic activity.
Amer. J. Anat. 28, 279-333
- THORBECKE, G. J. (1959):
Some histological and functional aspects of lymphoid
tissue in germfree animals.
I. Morphological studies.
Ann. N. Y. Acad. Sc. 78, 237-246
- TISELIUS, A. (1937):
Electrophoresis of serum globulin.
II. Electrophoretic analysis of normal and immune
sera.
Biochem. J. 31, 1464-1477
- UHR, J. W. (1964):
The heterogeneity of the immune response.
Science 145, 457-464

- UHR, J.W., J.DANCIS, E.C.FRANKLIN, M.S.FINKELSTEIN
and E.W.LEWIS (1962): The antibody response to
bacteriophage phi chi 174 in newborn premature
infants.
J. Clin. Invest. 41, 1509-1513
- UHR, J.W., J.DANCIS and C.G.NEUMANN (1960):
Delayed-type hypersensitivity in premature neonatal
humans.
Nature 187, 1130-1131
- ULBRICH, F. (1965):
Die passive Immunität des Jungtieres und ihre
Bedeutung für die Krankheitsverhütung.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 72, 80-86
- UNANUE, E. R. (1971):
Antigen-binding cells. I. Their identification and
role in the immune response.
J. Immunol. 107, 1168-1174
- UNANUE, E. R. and B. A. ASKONAS (1968):
Persistence of immunogenicity of antigen after
uptake by macrophages.
J. Exper. Med. 127, 915-926
- VAHLQUIST, B. (1958):
The transfer of antibodies from mother to offspring.
Advances Pediatr. 10, 305-338
- VAZQUEZ, J. J. (1961):
Antibody- or gamma globulin-forming cells, as
observed by the fluorescent antibody technic.
Laborat. Invest. 10, 1110-1125
- WELLENSIEK, H. J. and A. H. COONS (1964):
Studies on antibody production. IX. The cellular
localization of antigen molecules (ferritin) in the
secondary response.
J. Exper. Med. 119, 685-695
- WELLMANN, G. (1961):
Erste eigene Erfahrungen über die sterile Geburt
von Ferkeln und ihre Aufzucht ohne mütterliche
Antikörper krankheitserregerfrei.
Zbl. Bakt.-Abt. I Orig. 183, 390-397

WELLMANN, G. und H. ENGEL (1963a):

Immunbiologische Untersuchungen an künstlich aufgezogenen Ferkeln.

1. Mitteilung: Über das Serumeiweißbild bei steril geborenen, ohne Kolostralmilch aufgezogenen Ferkeln in den ersten Lebensmonaten.
Zbl. Bakt. -Abt. I Orig. 190, 243-261

WELLMANN, G. und H. ENGEL (1963b):

Immunbiologische Untersuchungen an künstlich aufgezogenen Ferkeln.

2. Mitteilung: Vergleich der Antikörper- mit der Gamma-Globulin-Bildung bei steril geborenen, kolostralmilchfrei aufgezogenen Ferkeln.
Zbl. Bakt. -Abt. I Orig. 190, 262-276

WELLMANN, G. und H. ENGEL (1963c):

Immunbiologische Untersuchungen an künstlich aufgezogenen Ferkeln.

3. Mitteilung: Über die Fähigkeit neugeborener Ferkel, Antikörper und Gamma-Globulin aus der Kolostralmilch zu resorbieren.
Zbl. Bakt. -Abt. I Orig. 190, 408-414

WELLMANN, G. und H. LIEBKE (1960):

Über das Vermögen junger Ferkel eine Rotlaufimmunität zu bilden.

Zbl. Bakt. -Abt. I Orig. 177, 394-402

WELLMANN, G., H. LIEBKE und H. ENGEL (1962):

Antikörpergehalt der Sauenmilch und Antikörperresorption durch die Ferkel zu verschiedenen Zeiten nach der Geburt.

Zbl. Bakt. -Abt. I Orig. 185, 215-229

WELLMANN, G. G. und L. E. REBLIN (1972c):

Immunreaktion von Schweinefeten.

3. Mitteilung: Stimulierung der Immunglobulinsynthese durch Impfung.

Zbl. Bakt. -Abt. I Orig. 222, 374-395

WELLMANN, G. G., L. E. REBLIN und H. J. WORMUTH (1972b): Immunreaktion von Schweinefeten.

2. Mitteilung: Untersuchungen zum Vorkommen von Immunglobulinen und Antikörpern in unbehandelten Feten.

Zbl. Bakt. -Abt. I Orig. 222, 357-373

- WELLMANN, G., C. H. SCHWIETZER und H. LIEBKE (1961):
Beobachtungen über die unterschiedliche Fähigkeit
von Sauen, Antikörper mit der Kolostralmilch zu
übertragen.
Zbl. Bakt. -Abt. -I Orig. 183, 217-224
- WELLMANN, G. G., H. -J. WORMUTH und L. E. REBLIN
(1972a): Immunreaktion von Schweinefeten.
1. Mitteilung: Anwendung der Gnotobiotechnik bei
experimentellen immunbiologischen Untersuchungen
an Feten.
Zbl. Bakt. -Abt. I Orig. 222, 349-356
- WHITE, A. and T. F. DOUGHERTY (1946):
The role of lymphocytes in normal and immune
globulin production, and the mode of release of
globulin from lymphocytes.
Ann. N. Y. Acad. Sc. 46, 859-880
- WHO meeting on nomenclature (1964):
Nomenclature for human immunoglobulins.
Bull. organ. mond. santé, Genève 30, 447-450
- WILSON, R., K. SJODIN and M. BEALMER (1964):
The absence of wasting in thymectomized germfree
(axenic) mice. .
Proc. Soc. Exper. Biol. 117, 237-239
- WORMUTH, H. -J. (1970):
Laparotomie und Kaiserschnitt-Entbindung unter
keimfreien Bedingungen beim Schwein.
Bundesgesundheitsblatt 15, 205-208
- YOUNG, G. A. and N. R. UNDERDAHL (1949):
Swine influenza as a possible factor in suckling
pig mortalities.
II. Colostral transfer of hemagglutinin inhibitors
for swine influenza virus from dam to offspring.
Cornell Vet. 39, 120-128

VII. ABBILDUNGEN

(Im Original sind die Abbildungen farbig dargestellt.)

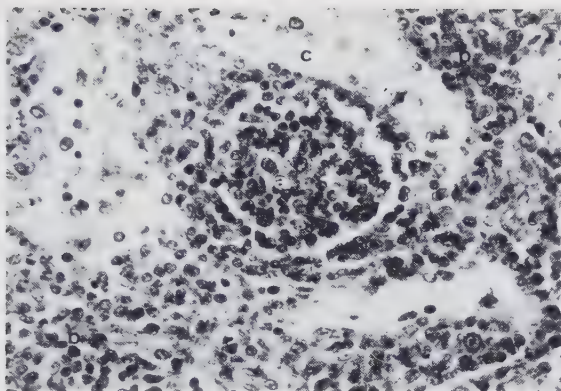


Abb. 1: Fall B3, Fetus 112 Tage (Kontrolltier);
Mesenteriallymphknoten: Primärknötchen mit wenigen
schwach pyroninophilen Zellen (a), von Lymphozyten
besiedeltes retikuläres Gewebe (b), Sinusoidraum mit
Retikulum-Zellen (c).
Färbung: Methylgrün-Pyronin, Objektiv: 40, Okular: 10

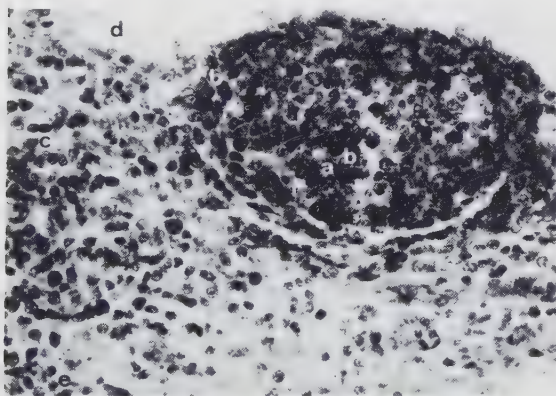


Abb. 2: Fall XVIII 1, Fetus 106 Tage (76. Tag Rotlauf-
adsorbat i.m. links, 106. Tag serologisch positiv);
Darmbeinlymphknoten rechts: Primärknötchen mit meh-
reren pyroninophilen Zellen (a), Mitosen (b), von Lym-
phozyten besiedeltes retikuläres Gewebe (c), Sinusoid-
raum (d), Proplasmozyt (e), Kapillarendothelien (f).
Färbung: Methylgrün-Pyronin, Objektiv: 40, Okular: 10

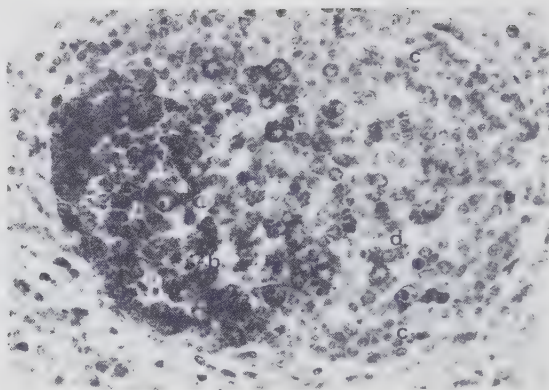


Abb. 3: Fall XVIII 1, wie Abb.2;
 Darmbeinlymphknoten rechts: Keimzentrum mit zahl-
 reichen pyroninophilen Germinoblasten (a), Mitosen (b),
 Lymphozytenschale (c), Kapillarendothelien (d).
 Färbung: Methylgrün-Pyronin, Objektiv: 40, Okular: 10

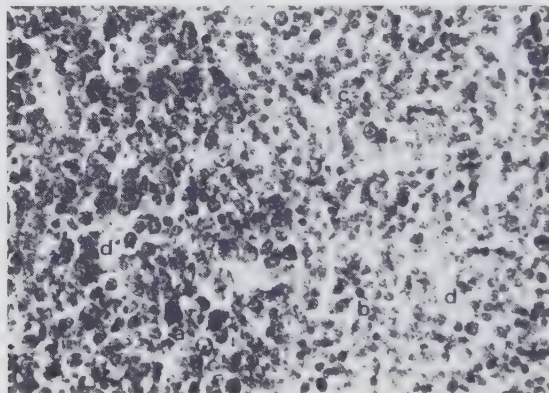


Abb. 4: Fall XVIII 1, wie Abb.2;
 Darmbeinlymphknoten links: Ausschnitt aus einem größe-
 ren Keimzentrum mit zahlreichen pyroninophilen Germinoblasten (a), Mitosen (b), Ausschnitt aus der Lymphozytenschale (c), Kapillarendothelien (d).
 Färbung: Methylgrün-Pyronin, Objektiv: 40, Okular 10

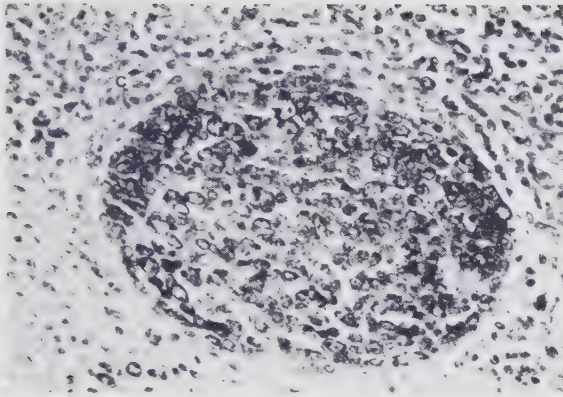


Abb. 5: Fall XVIII2, Fetus 106 Tage (76. Tag Rotlauf-
adsorbat i.m. links, 106. Tag serologisch schwach positiv);
Darmbeinlymphknoten links: Keimzentrum mit pyroninophi-
len Germinoblasten (a), Mitose (b), Lymphozytenschale (c).
Färbung: Methylgrün-Pyronin, Objektiv: 40, Okular: 10

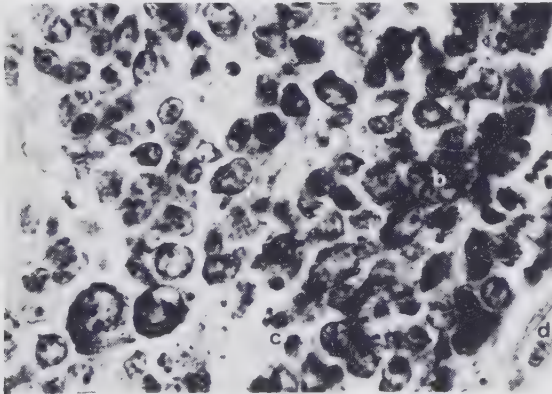


Abb. 6: Fall XVIII2, wie Abb.5;
Ausschnitt aus einem Keimzentrum: Germinoblasten (a),
Lymphozyten (b), Mitosen (c), Kapillarendothelien (d).
Färbung: Methylgrün-Pyronin, Objektiv: 100, Okular: 10

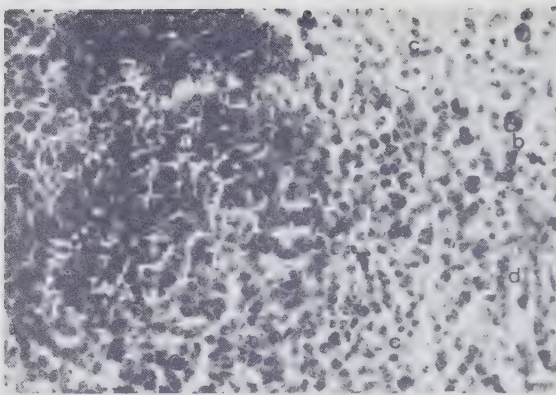


Abb. 7: Fall XIX 3, Fetus 112 Tage (106. Tag Rotlauf-
adsorbat i.m. links, 112. Tag serologisch negativ);
Darmbeinlymphknoten links: Ausschnitt aus einem Keim-
zentrum (a), lymphoretikuläres Gewebe mit pyroninophi-
len Übergangszellen (b), Lymphozyten (c), Kapillarendo-
thelien (d).
Färbung: Methylgrün-Pyronin, Objektiv: 40, Okular: 10

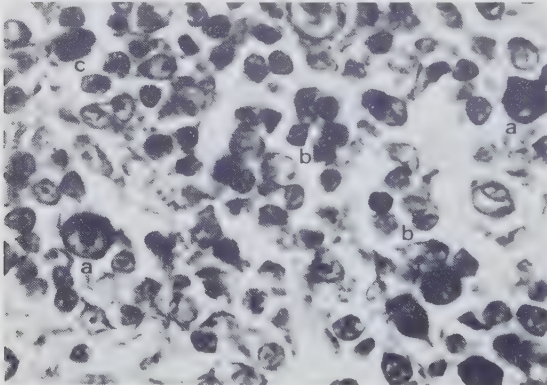


Abb. 8: Fall XIX 3, wie Abb. 7;
Ausschnitt aus lymphoretikulärem Gewebe mit pyronino-
philen Übergangszellen (a), Lymphozyten (b), Mitose (c).
Färbung: Methylgrün-Pyronin, Objektiv: 100, Okular: 10

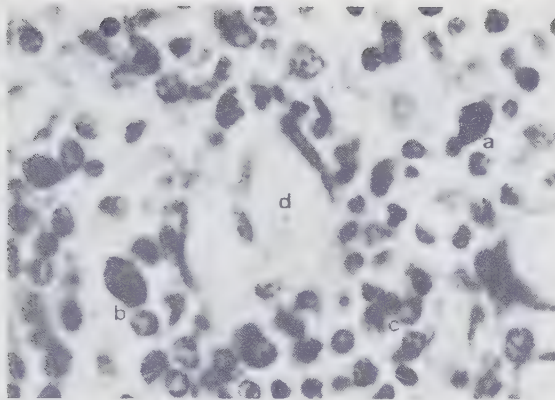


Abb. 9: Fall XIII 1, Fetus 111 Tage (84. Tag Rotlauf-
adsorbat i.m. rechts, 111. Tag serologisch positiv);
Darmbeinlymphknoten rechts: Ausschnitt aus einem
"Markstrang" mit Übergangszellen (a), Proplasmozy-
ten (b), Lymphozyten (c), Kapillaren (d).
Färbung: Methylgrün-Pyronin, Objektiv: 100, Okular: 10

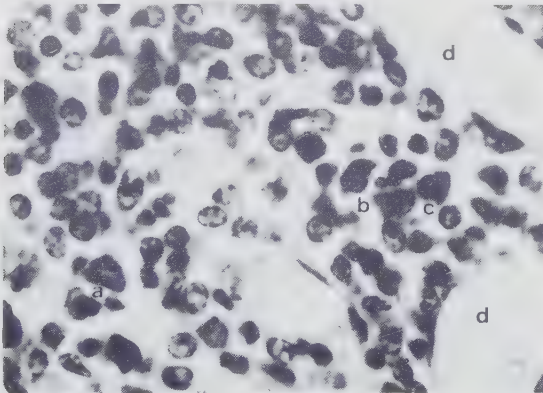


Abb. 10: Fall XIII 1, wie Abb. 9;
Ausschnitt aus einem "Markstrang" mit Proplasmozyt (a),
Plasmazellen (b), Mitose (c), Kapillaren (d).
Färbung: Methylgrün-Pyronin, Objektiv: 100, Okular: 10

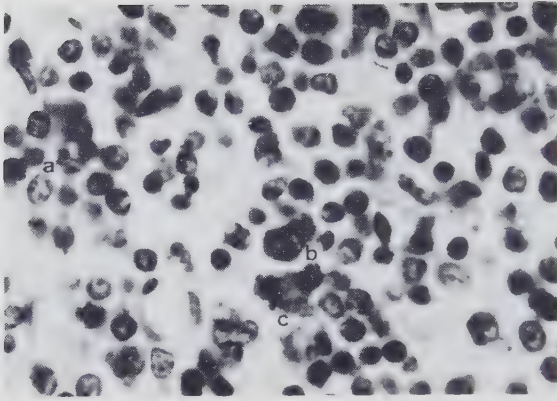


Abb. 11: Fall XIII 3, Fetus 111 Tage (84. Tag Erysorb i.m. rechts, 111 Tag serologisch positiv); Darmbeinlymphknoten rechts: Ausschnitt aus lymphoretikulärem Gewebe mit Lymphozyten (a), Proplasmozyt (b), Mitose (c).
Färbung: Methylgrün-Pyronin, Objektiv: 100, Okular: 10

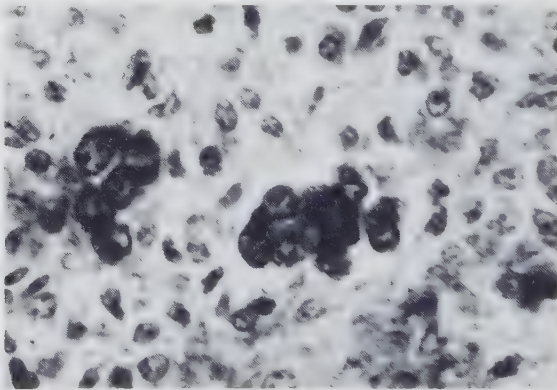


Abb. 12: Fall XVIII 2, Fetus 111 Tage (84. Tag Rotlaufadsorbat i.m. links, 111. Tag serologisch schwach positiv); Darmbeinlymphknoten rechts: herdförmige Myelopoese.
Färbung: Methylgrün-Pyronin, Objektiv: 100, Okular: 10

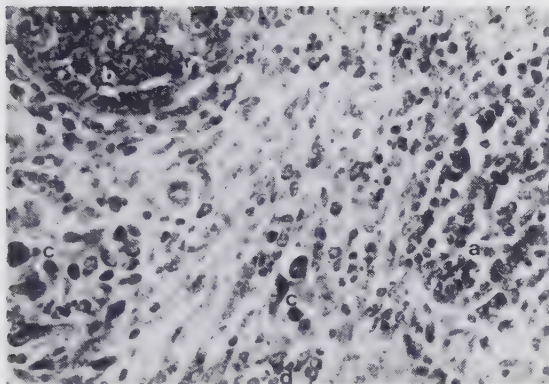


Abb. 13: Fall XII 3, Fetus 102 Tage (73. Tag Rotlauf-
adsorbat i.m. rechts, 102. Tag serologisch negativ);
Darmbeinlymphknoten rechts: lymphoretikuläres Gewe-
be (a), Keimzentrum (b), Makrophagen (c), Übergangs-
zellen (d).

Färbung: Methylgrün-Pyronin, Objektiv: 40, Okular: 10

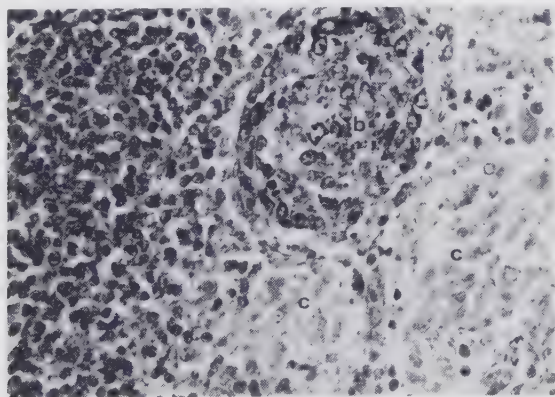


Abb. 14: Fall XII 3, wie Abb. 13;

Darmbeinlymphknoten rechts: lymphoretikuläres Gewe-
be (a), Keimzentrum (b), Makrophagen (c).

Färbung: Methylgrün-Pyronin, Objektiv: 40, Okular: 10

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Horst Loppnow, danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für seine großzügige Unterstützung und zahlreichen Anregungen bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. G. G. Wellmann für die Überlassung der Versuchstiere.

Ich danke allen Mitarbeitern des Instituts für morphologische und funktionelle Veterinär-Pathologie der Freien Universität Berlin, besonders Frau H. Chudy und Fräulein B. Buschenhagen für die Anfertigung der histologischen Präparate.

Lebenslauf

Am 23. Mai 1940 wurde ich, Wolf-Peter Heinz Viertel, als Sohn des Zahnarztes Dr. Kurt Viertel und seiner Ehefrau Gertrud geborene Lux in Chemnitz geboren.

Von 1947 bis 1951 besuchte ich die Volksschule in Erfde, Schleswig-Holstein, anschließend bis zum Erhalt des Abiturs im Jahre 1960 die Hermann-Tast-Schule in Husum.

Von 1960 bis 1966 studierte ich an der Universität in Kiel Zahnheilkunde. Im Wintersemester 1966 wurde ich an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert und erhielt nach bestandenem Staatsexamen im Dezember 1971 meine Approbation als Tierarzt.

Von Januar bis März 1972 war ich als wissenschaftlicher Angestellter im Institut für morphologische und funktionelle Veterinär-Pathologie der Freien Universität Berlin tätig. Seit April 1972 arbeite ich an diesem Institut als wissenschaftlicher Assistent.

